

1910

IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI

DIRETTORE

DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE

DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Vol. XVII — Anno 1910

ROMA

N. 46 — Via del Tritone — N. 46

1910

Roma, 1910 — Tipografia Nazionale di G. Bertero e C.

SEZIONE MEDICA

Volume XVII.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume XVII.

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

Arcangeli prof. Uberto, medico primario al Policlinico Umberto I; libero docente di patologia speciale nella R. Università. Roma. Pag. 145.

Ascoli prof. Vittorio, medico primario al Policlinico Umberto I; professore incaricato dell'insegnamento delle malattie della nutrizione nella R. Università. Roma. Pag. 247.

Bocci prof. Balduino, direttore del Gabinetto di fisiologia della R. Università di Siena. Pag. 381.

Bosellini prof. Pier Lodovico, aiuto nella Clinica dermosifilopatica; libero docente di dermosifilopatia e clinica dermosifilopatica della R. Università. Bologna. Pag. 305.

Campese dott. Ugo, Istituto di patologia generale della R. Università di Napoli. Pag. 212.

Canestro dott. Corrado, assistente all' Istituto di patologia speciale chirurgica della R. Università di Genova. Pag. 124.

Cantani prof. Arnaldo, aiuto della II Clinica medica; libero docente di patologia speciale medica dimostrativa e batteriologia e di clinica medica nella R. Università. Napoli. Pag. 135.

Cantoni dott. G., Istituto di clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 357.

Cardone dott. Gino, Istituto di farmacologia sperimentale della R. Università di Napoli. Pag. 520.

Ciuffini dott. Publio, assistente alla Sezione per le malattie della nutrizione dell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 156.

Collodi dott. Alberto Mario, Istituto d'igiene della R. Università di Pisa. Pag. 1.

Crispolti prof. Carlo Alberto, aiuto onorario nell'Istituto di clinica medica; libero docente di patologia speciale medica dimostrativa nella R. Università. Roma. Pag. 34, 80.

Frugoni dott. Cesare, aiuto nella Clinica medica generale della R. Università di Firenze. Pag. 49, 372, 403, 458, 477.

Fulci dott. Francesco, assistente all' Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 112.

Ghilarducci prof. Francesco, direttore della Scuola di elettroterapia e radiologia della R. Università di Roma. Pag. 429.

Gosio prof. Bartolomeo, direttore del laboratorio di micrografia e batteriologia della Sanità pubblica in Roma. Pag. 285.

La Franca prof. Sebastiano, libero docente di patologia medica dimostrativa nella R. Università di Napoli. Pag. 86, 212.

Longo prof. Antonino, aiuto della Clinica pediatrica; libero docente di pediatria e di clinica pediatrica nella R. Università. Roma. Pag. 495.

Maggiore dott. Salvatore, assistente all' Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Palermo. Pag. 235.

Nazari prof. Alessio, aiuto nell' Istituto di anatomia patologica; libero docente di anatomia patologica nella R. Università. Roma. Pag. 193, 514.

Noè dott. Giovanni, assistente all' Istituto di anatomia comparata della R. Università di Roma. Pag. 345.

Panichi prof. Luigi, preparatore alla Clinica medica; libero docente di patologia speciale medica dimostrativa e di patologia generale nella R. Università. Genova. Pag. 327, 366.

Pende prof. Nicola, prosettore negli Ospedali; libero docente, di patologia speciale medica dimostrativa nella R. Università. Roma. Pag. 20, 267.

Pergola dott. Mazzini, assistente al Laboratorio di micrografia e batteriologia della Sanità pubblica di Roma. Pag. 224.

Petacci dott. Arturo, Ospedale di San Giovanni in Roma. Pag. 280.

Pezzi dott. Cesare, Ospedale *S.t Antoine*. Parigi. Pag. 180, 445.

Porrini dott. Giulio, assistente all'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova Pag. 420.

Quadri dott. Giovanni, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Modena. Pag. 333.

Rondoni dott. Pietro, Ospedale *Cochin*. Parigi. Pag. 97.

Stradiotti dott. Giuseppe, primo assistente ordinario della R. Clinica medica generale di Firenze. Pag. 255, 322.

Tomaselli dott. Andrea, assistente nell' Istituto di clinica medica della R. Università di Catania. Pag. 241.

Varni R., R. Università di Genova. Pag. 327, 366.

Anno XVII Roma, gennaio 1910 Vol. XVII-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal prof. A. DI VESTEA

Studi ed indagini circa la sorte dei microrganismi ingeriti con i cibi e con le bevande, tenendo presenti le moderne vedute del Pawlow intorno alla digestione gastrica.

ALBERTO MARIO COLLODI.

Gli antichi cultori della medicina, riconoscendo nei miasmi e nelle *esalazioni putride* una delle cause più generali delle malattie epidemiche, dettero relativamente poca importanza alla muccosa gastroenterica come via di penetrazione dei virus, e soltanto nella seconda metà del secolo scorso si riconobbe che nell'etiologia delle malattie infettive la superficie intestinale ha almeno tanta importanza quanto la superficie respiratoria. Oggi si tende ad allargare il suddetto modo di intendere l'origine delle malattie infettive, e, mentre va sempre piu acquistando terreno il concetto dell'origine intestinale della tubercolosi polmonare, vi ha chi sostiene che la muccosa dell'intestino sia la superficie attraverso la quale penetrano gli agenti delle infezioni dell'apparecchio respiratorio (1), e perfino le particelle di carbone, che sono causa dell'antracosi polmonale (2).

Se si aggiungono le intossicazioni di origine alimentare, si può considerare il canale digerente come una porta sempre aperta ai morbi, come un continuo pericolo per la nostra salute; ma la provvida natura ha disposto accanto al pericolo tutta una serie di mezzi di difesa, sapientemente distribuiti nell'apparecchio gastroenterico.

I sensi specifici, che risiedono nella bocca e nelle sue immediate vicinanze,

costituiscono un primo mezzo di protezione del nostro organismo, specialmente contro le intossicazioni, poichè nessuno si nutrirebbe di un cibo che la vista, l'odorato o il gusto rivelino alterato.

Altri mezzi di difesa sono le secrezioni digestive, ad ognuna delle quali si attribuisce un potere antimicrobico più o meno spiccato (*). Nell'intestino poi esistono circostanze capaci di ostacolare la vita microbica (presenza di sostanze aromatiche, concorrenza vitale dei microrganismi della flora enterica, movimento del contenuto intestinale, ecc.). Se inoltre si considera che il nostro organismo possiede dei validissimi mezzi di difesa contro le infezioni (potere bactericida del siero del sangue, fagocitosi, ecc.), si dovrebbe ritenere difficilissima, se non assolutamente impossibile, l'infezione per le vie digerenti. Invece numerosi fatti clinici ed epidemeiologici dimostrano in modo indiscutibile, che molto spesso le sostanze alimentari rappresentano il mezzo di diffusione delle malattie infettive: basti ricordare l'importanza che ha l'acqua nella etiologia del colera. Quindi, ad onta dei numerosissimi lavori esistenti su tale argomento, lo studio dei mezzi di difesa del nostro organismo contro le infezioni intestinali è ancora ben lontano dall'essere compiuto.

***

In questi ultimi anni il Pawlow (17), applicando allo studio della secrezione gastrica un metodo proposto molto tempo prima (1849) dal Bardeleben (18), per ottenere del succo gastrico puro, ha modificato profondamente le nostre idee sulla digestione. Col metodo della gastrostomia combinata con la sezione dell'esofago al collo, e col metodo del piccolo stomaco isolato, il Pawlow ed i suoi collaboratori hanno dimostrato la grande importanza che ha il fattore psichico nella secrezione gastrica: è l'appetito, è « le désir passionné des aliments et le sentiment de plaisir et de jouissance qui accompagne le repas » che, per riflesso, provoca l'inizio della secrezione gastrica, la quale poi si continua e si compie in virtù di altri fattori. Dalle ricerche del Pawlow (19) risulta inoltre che la muccosa del canale digerente possiede una eccitabilità specifica, che cioè è capace di rispondere in modo determinato a stimoli di una determinata natura; così, ad esempio, la secrezione pancreatica che si ha dopo un pasto composto di sostanze albuminose è ben diversa dalla secrezione pancreatica che si ha dopo l'ingestione di idrati di carbonio o di sostanze grasse. Ed anche la secrezione gastrica varia per i vari alimenti, in modo che si può distinguere un succo gastrico « da pane », uno « da carne », ecc.

Queste nuove idee intorno alla digestione tolgono molto valore alle ricerche eseguite sul potere microbicida di questa o di quella secrezione del tubo gastroenterico, e segnatamente del succo gastrico, perchè, per giudicare della maggiore o minore probabilità che hanno i microrganismi ingeriti di giungere nell'intestino e

(*) Cfr. Sanarelli (3), Triolo (4), Clairmont (5), ecc. per la saliva; Bunge (6), Charrin (7), Mathieu et Rémond (8), Klemperer (9), Moritz (10), Luciani (11) ed altri molti per il succo gastrico; Braun (12), Maly e Emich (13), Leubuscher (14), Fornet (15), ecc. per la bile; Delezenne et Nicolle (16) per il succo enterico e pancreatico.

di riuscire dannosi, si deve tener conto delle condizioni nelle quali avviene la loro ingestione (se cioè fuori del pasto o durante il pasto, sul principio o verso la fine della digestione, con un alimento o con un altro, ecc.). Così il constatare che un microrganismo *A*, tenuto a contatto con il succo gastrico ottenuto somministrando della carne ad un cane fistoloso è distrutto in uno spazio di tempo inferiore a quello durante il quale gli alimenti soggiornano nello stomaco, ci autorizza soltanto ad affermare che quel microrganismo (facendo astrazione da ogni circostanza estrinseca capace di proteggerlo contro l'azione del succo gastrico) non può giungere vitale nell'intestino quando sia ingerito con la carne; ma non è possibile ritenere che il germe *A* non possa giungere nell'intestino e riuscire dannoso quando venga ingerito fuori del pasto, o a digestione avanzata, o con un alimento diverso dalla carne, ad esempio, con gli idrati di carbonio.

In tal modo gli studi del Pawlow obbligano a rivedere tutte le precedenti ricerche e indicano una nuova via da seguire nello studio della funzione microbicida dei succhi digestivi.

***

Nel presente lavoro, che ho intrapreso per consiglio del chiarissimo professore A. Di Vestea, mi [sono proposto di studiare la funzione microbicida del succo gastrico, tenendo conto delle più recenti nozioni di fisiologia, per stabilire se esistano momenti e condizioni particolari, nei quali l'ingestione di un germe patogeno riesce più o meno pericolosa.

Però, prima di affrontare tale questione, ho creduto necessario stabilire quali siano i fattori del potere microbicida del succo gastrico.

L'agente microbicida del succo gastrico è il solo acido o no?

Il porre la domanda in questi termini significa ammettere che l'acidità abbia almeno una parte nell'azione microbicida del secreto stomacale; nè potrebbe essere altrimenti, poichè tutti gli AA. sono concordi nel ritenere che nel succo gastrico l'acido idroclorico libero ha un potere microbicida molto spiccato, che lo stesso acido combinato ha un potere bactericida molto minore, e che anche l'acido lattico può intervenire in minima parte in questa importantissima funzione della secrezione gastrica. Nessun dubbio quindi che la reazione acida sia una delle cause della funzione microbicida del secreto stomacale; ma è interessante il sapere se, oltre l'acidità, vi sia qualche altro fattore di questa funzione.

Fra i numerosissimi autori che si sono occupati del potere bactericida del succo gastrico, solo pochi hanno pensato all'esistenza di un fattore microbicida diverso dall'acido. Fra questi Albertoni (20), Strauss e Wurtz (21), Hirschfeld (22), Fermi (23), hanno rivolta la loro attenzione alla pepsina, concludendo unanimemente che il fermento proteolitico non ha alcuna importanza per la funzione microbicida del succo gastrico. Invece Hamburger (24) ed altri hanno studiato l'azione del peptone

e di altre sostanze che possono ritrovarsi nel contenuto gastrico, dimostrando che esse possono soltanto diminuire l'azione bactericida del succo gastrico, combinandosi con il suo acido.

Dall'insieme delle ricerche eseguite sembra dunque che il solo fattore della funzione antimicrobica del succo gastrico sia la sua reazione acida, ed in questo concetto si accordano, pur senza dirlo esplicitamente, tutti gli autori.

Però è noto che quasi tutti i liquidi del nostro organismo, pur essendo di reazione alcalina, sono dotati di un potere bactericida più o meno spiccato, che si manifesta chiaramente nel sangue; orbene, perchè questo potere bactericida, indipendente dalla reazione acida deve mancare al succo gastrico, proprio a quello fra gli umori organici al quale si attribuisce un'importantissima parte nella difesa dell'organismo contro le infezioni? Partendo da questo concetto il London (25) ha studiato l'azione microbicida del succo gastrico neutralizzato. Le sue ricerche acquistano valore per il fatto che egli si è valso del succo gastrico raccolto dai cani operati dal Pawlow, cioè di succo gastrico eminentemente puro. Il London ha dimostrato che il succo gastrico di cane, portato a reazione neutra o leggerissimamente alcalina, manifesta un'azione bactericida tipica.

Nessuno dei ricercatori che si sono occupati dell'azione antimicrobica del succo gastrico dopo il London, ha preso in considerazione tali risultati, che sono quindi rimasti assolutamente isolati. A me è sembrato che i risultati del London non fossero affatto trascurabili, in quanto che stabiliscono un concetto nuovissimo riguardo ai fattori dell'azione microbicida del succo gastrico, ed ho quindi voluto portare il mio contributo alla questione.

*
* *

Con questa serie di ricerche mi sono proposto di vedere se ed in qual grado il succo gastrico neutralizzato fosse dotato di un potere microbicida. Ho creduto che per raggiungere questo scopo fosse necessario istituire una serie di differenti ricerche: anzitutto esperimentare col succo gastrico portato a reazione neutra, o leggerissimamente alcalina, seguendo la tecnica del London; in secondo luogo ripetere le esperienze con succo gastrico acido, per poter confrontare l'azione del succo neutralizzato e del succo acido; inoltre esperimentare con soluzioni cloridriche, aventi approssimativamente la stessa acidità del succo gastrico adoperato; e finalmente eseguire la prova in bianco, facendo l'esperienza con un liquido che non avesse alcuna azione sui microrganismi.

Per ottenere il succo gastrico mi sono servito di un cane portatore di fistola gastrica; so benissimo che in tal modo non ho ottenuto il succo puro con il quale ha esperimentato il London, ma ho ritenuto che, per controllare i risultati dello sperimentatore russo, fosse sufficiente anche il succo fornito dalla comune fistola gastrica.

Ecco la tecnica che ho seguìta: tenuto il cane digiuno per circa 24 ore (per rendere il più possibile costante il fattore psichico della secrezione), eseguivo una abbondante lavanda dello stomaco, introducendo nell'apertura della cannula un

sottile tubo di gomma, per il quale facevo passare l'acqua. Ho sempre adoperato acqua distillata e riscaldata a 38°-38°.5 (temperatura assai vicina a quella della muccosa gastrica [26]), e sotto una debolissima pressione (un dislivello di 55-60 cm., pari a mm. 4,5 Hg.). Continuavo a lavare lo stomaco finchè non vedevo mantenersi per qualche tempo assolutamente limpida l'acqua che usciva dalla fistola. Allora cessavo il lavaggio, e, dopo aver fatto scolare tutto il liquido, incominciavo a somministrare il cibo all'animale.

Come alimento ho scelto la carne, perchè è il cibo più gradito per i cani, ed anche perchè gli alimenti liquidi (latte, brodo, ecc.) ed il pane si prestano poco per raccogliere del succo gastrico non troppo impuro. La carne veniva somministrata in piccoli pezzi, in modo da prolungare quanto più era possibile lo stimolo gustativo, ed ho sempre avuto cura di toglierne il grasso, per evitare l'azione inibitrice (Pawlow, l. c., lez. 6ª, pag. 168 e seg.) sulla secrezione gastrica.

La secrezione incominciava 4'-5' dopo il principio del pasto; lasciavo cadere le prime goccie di secreto per evitare una soverchia diluizione con l'acqua di lavaggio; quindi raccoglievo il succo gastrico servendomi di un piccolo imbuto di vetro e di una provetta; va da sè che imbuto e provetta erano stati lavati abbondantemente con acqua distillata e fatti asciugare. Il succo gastrico fuoriusciva dalla cannula goccia a goccia, assai rapidamente; qualche volta cessava di scolare, ma bastava rimuovere con una bacchetta di vetro il pezzo di cibo che ostruiva l'orificio superiore della cannula perchè l'emissione del liquido riprendesse assai rapida. Ottenevo così in breve tempo 8 o 10 cmc. di succo gastrico, quanto mi era necessario per le esperienze. Il liquido raccolto era sempre di aspetto torbido, ma, filtrato per carta svedese, diveniva limpido, incoloro o leggermente opalescente. Terminata la filtrazione, dosavo l'acidità del succo gastrico, valendomi di una soluzione N/40 di idrato sodico, e di uno o due cmc. di succo gastrico; serviva da indicatore la fenolftaleina, poichè gli altri indicatori non dànno risultati esatti per la presenza del peptone e di altri prodotti della digestione (27). Il dosaggio dell'acidità era eseguito almeno due volte per ogni succo gastrico, e, quando fra i due risultati vi era discordanza, veniva ripetuto per la terza volta.

Nota l'acidità versavo in una provetta la quantità di soluzione N/40 (previamente sterilizzata) di idrato di sodio che era necessaria per portare a reazione neutra o leggerissimamente alcalina due cmc. di succo gastrico.

In un'altra provetta mettevo una quantità d'acqua distillata sterilizzata eguale alla quantità di soluzione sodica adoperata.

In una terza provetta versavo la soluzione idroclorica in quantità eguale alla somma del volume del succo gastrico che usavo (due cmc.) e dell'acqua o soluzione alcalina che vi aggiungevo. La soluzione acida veniva preparata volta per volta con acido cloridrico concentrato puro e acqua distillata sterilizzata, e l'acidità era determinata con la soluzione N/40 di idrato sodico.

Finalmente in un'altra provetta mettevo, sempre in via asettica, la soluzione fisiologica di cloruro di sodio in quantità eguale al volume di soluzione cloridrica usato.

Tutte le misurazioni erano fatte con la massima cura, con pipette graduate in centesimi di cmc. Al momento dell'esperienza aggiungevo alla prima e seconda

provetta due cmc. di succo gastrico per ciascuna, agitando leggermente per far mescolare i due liquidi.

In tal modo avevo il succo gastrico neutralizzato e il succo acido, e questo ultimo era diluito in acqua distillata quanto il succo neutralizzato era diluito nella soluzione alcalina; cosi gli esperimenti con il succo acido e con il succo neutralizzato erano eseguiti in maniera assolutamente identica.

Verificavo la reazione del contenuto della provetta contenente il succo neutralizzato, usando le carte di tornasole; ho sempre trovato reazione debolmente alcalina.

Preparate così le varie soluzioni, allestivo il materiale bacterico. La patina di una agarcultura di 24 ore veniva emulsionata in soluzione fisiologica, in modo da avere un liquido omogeneo ed assai ricco di germi. Una grossa ansa dell'emulsione veniva portata in ognuna delle quattro provette (succo gastrico acido, succo gastrico neutralizzato, soluzione cloridrica, soluzione fisiologica). Va da sè che l'ansa usata era la stessa per ogni provetta, e che prima di adoperarla era sterilizzata alla fiamma. Così volumi eguali di liquidi diversi venivano infettati con quantità di germi approssimativamente eguali, e quindi ero nella condizione di massima uniformità. Da ognuna delle provette, appena fatto l'innesto, e poi a intervalli di tempo stabiliti, prelevavo due anse di liquido, che portavo in un tubo di gelatina, facendone culture in scatole di Petri. In terza giornata contavo le colonie sviluppatesi, tenendo in osservazione fino al 5° e 6° giorno le piastre, che al 3° giorno presentavano uno scarso numero di colonie o erano rimaste sterili.

Ho esperimentato col bacillo di Eberth; in una sola esperienza mi sono valso del bacillo piocianeo.

Per controllo ho aggiunto a due tubi di gelatina quattro anse per ciascuno di succo gastrico rispettivamente acido e neutralizzato, e vi ho seminata un'ansa di emulsione tifica, facendone culture in piastre. Ho riscontrato un abbondantissimo sviluppo di colonie.

Nella tavola seguente ho riunito i risultati sperimentali con qualche dato relativo all'acidità del succo gastrico adoperato.

A proposito dell'acidità è utile far rilevare che le mie esperienze sono state eseguite con succo gastrico diluito: infatti, anche per il secreto appena estratto dallo stomaco del cane, siamo ben lontani da un'acidità del 5 ‰, quale è quella riscontrata dal Pawlow e dalla sua scuola nel succo puro; quindi deve ritenersi che il secreto della muccosa gastrica fosse mescolato con quello strato d'acqua, che dopo il lavaggio rimaneva aderente alle pareti dello stomaco. Di più il succo gastrico veniva ancora diluito per l'aggiunta d'acqua distillata. Questo fatto però non diminuisce il valore dei risultati dell'esperienza: infatti nel nostro stomaco il succo gastrico non agisce mai con la concentrazione del succo puro, ma è più o meno mescolato ai cibi ed alle bevande; cosicchè la diluizione, che a prima vista potrebbe sembrare una circostanza sfavorevole, non fa altro che avvicinare le mie esperienze alle condizioni naturali.

Con ogni campione di succo gastrico ho eseguito la reazione di Günzburg, che è sempre stata marcatissima.

	Acidità °/₀₀ (in HCh) del succo gastrico puro	Acidità °/₀₀ (in HCh) del succo gastrico dopo la diluizione	Acidità °/₀₀ (in HCh) della soluzione cloridrica	Tempo trascorso fra l'innesto dell'emulsione bacterica ed il prelevamento delle goccie di saggio	Succo neutralizzato — Numero delle colonie sviluppatesi in 3ª giornata	Succo neutralizzato — Numero delle colonie sviluppatesi in 5ª giornata	Succo acido — Numero delle colonie sviluppatesi in 3ª giornata	Succo acido — Numero delle colonie sviluppatesi in 5ª giornata	Soluzione cloridrica — Numero delle colonie sviluppatesi in 3ª giornata	Soluzione cloridrica — Numero delle colonie sviluppatesi in 5ª giornata	Soluzione fisiologica — Numero delle colonie sviluppatesi in 3ª giornata
Esperienza I. - Bacillo di Eberth	1.004	0.478	0.42	5'	6,261	..	0	0	0	7	5,607
				45'	3,588	..	0	0	0	0	6,172
				60'	3,138	..	0	0	0	0	..
				2 h	2,164	..	0	0	0	0	6,711
				2 h 45'	1,293	..	0	0	..	..	..
				17 h	0	0	0	0	..	..	..
Esperienza II. - Bacillo di Eberth	0.867	0.445	0.42	0	6,264	..	312	524	..	..	8,963
				10'	5,825	..	0	68	0	2	..
				45'	guasta	..	0	0	0	0	9,864
				60'	3,710	..	0	0	0	0	..
				2 h	2,227	..	0	0	0	0	9,515
				2 h 45'	1,322	..	0	0	..	..	..
Esperienza III. - Bacillo di Eberth	0.547	0.342	0.21	0	11,433	..	8,016	..	512	..	6,508
				25'	7,452	..	6,480	..	3	3	6,147
				60'	5,389	..	4,067	..	0	0	..
				2 h	7,760	..	5,055	..	0	0	10,154
Esperienza IV. - Bacillo di Eberth	0.83	0.69	..	0	..	5,284	69	475	..	..	4,364
				30'	..	2,588	0	0	..	..	4,192
				60'	..	856	0	0	..	..	..
				2 h	..	692	..	..	..	..	4,280
Esperienza V. - Bacillo di Eberth	0.83	0.69	..	0	..	4,865	0	370	..	..	3,292
				30'	..	2,372	0	0	..	..	3,656
				60'	..	1,000	0	0	..	..	..
				2 h	..	648	..	..	..	..	3,120
Esperienza VI. - Bacillo piocianeo	1.004	0.478	0.42	10'	5,418	..	0	265	0	19	9,762
				45'	1,845	..	0	0	..	..	9,451
				60'	1,165	..	0	0	0	0	9,970
				2 h	610	..	0	0	0	0	10,295
				17 h	fusa	..	0	0	0	0	..

Terminata ogni esperienza, ponevo le provette contenenti rispettivamente succo gastrico acido e succo gastrico neutralizzato al termostato, e ve le lasciavo ventiquattr'ore. Il giorno successivo esaminavo l'aspetto del liquido contenutovi, e dall'intorbidamento del liquido giudicavo se l'azione antimicrobica era giunta o nc alla sterilizzazione completa. Ecco quale fu l'aspetto delle diverse provette:

ESPERIENZA	Provette contenenti succo gastrico	
	acido	neutralizzato
—	—	—
I	limpido	limpido
II	limpido	limpido
III	intorbidato	intorbidato
IV	limpido	intorbidato
V	limpido	intorbidato
VI	limpido	intorbidato

***

Sta dunque il fatto che il succo gastrico neutralizzato ha un indubbio potere bactericida, onde devesi pensare che, indipendentemente dall'acido cloridrico, il succo gastrico contiene altre sostanze capaci di ostacolare la vita microbica.

Questo potere bactericida del succo gastrico neutralizzato può ravvicinarsi a quello di altri liquidi organici (sangue, latte, bile, essudati, ecc.): i microrganismi introdottivi subiscono una rilevante diminuzione che può giungere o no fino alla sterilizzazione completa; quando il potere bactericida si è esaurito, il succo gastrico diviene un mezzo nutritivo assai buono, ed i microrganismi che sono sopravvissuti vi si moltiplicano rapidamente.

Il potere antibacterico del succo gastrico non ha però una grande importanza, nè è possibile contare su di esso per la sterilizzazione degli ingesti, poichè i microrganismi vi restano viventi per un tempo assai più lungo di quello durante il quale il cibo soggiorna nello stomaco, anche quando si sono scelte le condizioni più favorevoli per una energica azione microbicida del succo gastrico.

Quale o quali siano le sostanze che conferiscono il potere microbicida al secreto gastrico neutralizzato io non saprei dire. Il London chiude il suo lavoro emettendo l'ipotesi che l'azione bactericida del succo gastrico sia legata a certe sostanze che, con il riscaldamento a 55° C. per un'ora, talora precipitano e talora no: si tratta dunque di sostanze termolabili. E poichè è appunto il riscaldamento a 55°-60° C. che è capace di trasformare un siero di sangue bactericida in un buon terreno nutritivo, si impone l'ipotesi che le sostanze che conferiscono alla secrezione stomacale neutralizzata il suo potere bactericida derivino in qualche modo da quelle sostanze alle quali è dovuta l'azione microbicida del siero di sangue. E questa ipotesi potrebbe trovare una conferma nel fatto che, analogamente a quello che si verifica per il succo gastrico, anche molti altri liquidi organici con il riscaldamento perdono il debole potere bactericida di cui sono provvisti.

Dalle esperienze sopra riportate si conchiude poi che il bacillo tifico è distrutto in breve tempo dal succo gastrico naturale, e che questa distruzione accade tanto più rapidamente quanto maggiore è l'acidità del secreto. L'esperienza III (succo acido) dimostra che un succo gastrico debolmente acido (0.342 ‰) non è sufficiente a distruggere tutti i microrganismi introdottivi, i quali, dopo aver subito una rilevante diminuzione, vi si moltiplicano.

La VI esperienza dimostra che un succo gastrico avente un'acidità del 0.48 ‰ é capace di diminuire notevolmente la vitalità del bacillo piocianeo, anche per un contatto di soli 10′; una soluzione cloridrica avente approssimativamente la stessa acidità ha un potere antimicrobico anche più efficace.

Il confronto fra le esperienze eseguite col succo gastrico acido e con le soluzioni idrocloriche dimostra che, a pari grado di acidità, il succo gastrico ha un potere bactericida minore delle soluzioni cloridriche. Questo fatto potrebbe farci dubitare della esistenza di un secondo fattore del potere antimicrobico della secrezione stomacale; si deve però osservare che nella soluzione cloridrica i microrganismi trovano una sostanza eminentemente dannosa (acido cloridrico) ed una sostanza inerte (acqua), mentre nel succo gastrico, accanto all'acqua e all'acido cloridrico, esistono altre sostanze che possono render maggiore la resistenza dei microrganismi. Questa osservazione concorda con il fatto ormai dimostrato che qualunque sostanza antimicrobica ha un'azione più energica quando è sciolta in acqua che quando si trova in un mezzo favorevole alla vita bacterica. Nè si deve dimenticare che l'acidità del succo gastrico è dovuta in parte ad acido combinato, e quindi meno attivo verso i microrganismi. Per tutte queste considerazioni, il constatare che, a pari grado di acidità, le soluzioni cloridriche godono di un potere microbicida maggiore di quello del succo gastrico, non può farci dubitare della esistenza di un secondo fattore del potere antimicrobico della secrezione stomacale.

Ho constatato che spesso i germi che hanno subìta l'azione del succo gastrico presentano un ritardo nel loro sviluppo, cosa che indica una diminuzione della loro vitaltà; ed è verosimile che questi germi così indeboliti siano destinati ad essere completamente distrutti per opera di altri agenti microbicidi, che sicuramente esistono nell'intestino.

Vuolsi però notare che in esperimenti di questo genere (nei quali il succo gastrico quasi assolutamente puro agisce sulla cultura pura) l'azione disinfettante della secrezione stomacale appare ben più energica di quello che non sia nel corso della ordinaria digestione, di modo che i resultati delle ricerche sperimentali non permettono di fare sicure induzioni su quello che accade nel nostro stomaco.

È degno di nota il fatto che nelle piastre non ho mai riscontrato colonie di microrganismi diversi dal bacillo con il quale ho esperimentato: però non potrei affermare che tutti gli altri microrganismi esistenti nel succo gastrico fossero stati distrutti, perchè l'assenza di altre colonie può esser dovuta a fatti di antagonismo o alla lentezza con la quale (come io stesso ho riscontrato in alcune culture praticate con il contenuto intestinale) i microrganismi del tubo gastro-enterico si sviluppano in gelatina.

Il potere microbicida del succo gastrico varia per i singoli ingesti?

Sappiamo dagli studi della scuola del Pawlow che l'acidità del succo stomacale è massima dopo l'ingestione di carne, minore dopo l'ingestione di latte, minima dopo un pasto di pane, e che la quantità di succo secreto è massima per la carne, minore per il pane, minima per il latte [Khigine (28)]. Perciò, siccome il potere antimicrobico del succo gastrico è principalmente dovuto alla acidità del contenuto stomacale, la quale è tanto maggiore quanto più acido e copioso è il secreto che si mescola con i cibi ingeriti, è logico supporre che, a parità di ogni altra circo-

stanza, l'ingestione di un microrganismo patogeno con la carne sia meno pericolosa che non l'ingestione dello stesso microrganismo con il latte o con il pane. Le ricerche del Pawlow (l. c., lez. VI, pag. 167-171) hanno dimostrato che l'amido ed i grassi esercitano un'azione inibitrice sulla secrezione gastrica, diminuendo notevolmente la quantità del succo secreto; perciò si dovrebbe ritenere che i microrganismi ingeriti con questi alimenti abbiano relativamente molte probabilità di giungere all'intestino. Gli studi del Pawlow e dei suoi collaboratori dimostrano l'importanza dell'appetito come fattore psichico della secrezione: la quantità e l'acidità del secreto gastrico sono tanto maggiori quanto più vivo è l'appetito e quanto più spiccato è il senso « de plaisir et de jouissance » che si prova mangiando. Perciò l'azione antibatterica del succo gastrico sarà specialmente efficace quando si mangia con appetito.

Così, stando alle ricerche della scuola del Pawlow, si può supporre che esistano veramente delle variazioni del potere microbicida della secrezione gastrica dipendenti dalle variazioni che la secrezione subisce a seconda della qualità dei cibi ingeriti; spetta ora all'esperimento diretto stabilire quanta parte di vero sia nelle ipotesi che si desumono con il ragionamento delle nuove nozioni di fisiologia.

* * *

Per stabilire esattamente le variazioni del potere microbicida della secrezione stomacale sarebbe necessario confrontare il contenuto bacterico dell'alimento che si fa ingerire con il contenuto bacterico del materiale estratto dallo stomaco o dal duodeno qualche tempo dopo il pasto; in tal modo si potrebbe stabilire con molta precisione il valore del potere microbicida del succo gastrico per i singoli ingesti. Nelle prime esperienze ho seguìto questo metodo, ma mi sono presto convinto che non è affatto pratico: se l'alimento che si fa ingerire all'animale contiene 1000 germi per grammo e il contenuto duodenale soltanto 300, non si può dire che il succo gastrico abbia distrutto il 70 % dei microrganismi ingeriti perchè la diminuzione è dovuta in parte alla diluizione, che si ha per la mescolanza dell'alimento con i succhi digestivi. E poichè la quantità di saliva e di succo gastrico che si mescola con gli alimenti varia caso per caso, e non è possibile di stabilirla, così ho creduto che questo mezzo non fosse attuabile.

Ecco la tecnica che ho seguìta: due ratti bianchi, del peso di 180-200 grammi per ciascuno, dopo 24 ore di digiuno assoluto, ricevevano un pasto infettante, preparato, aggiungendo a pesi eguali (gm. 2.50) di farina di mais e di carne tritata quantità identiche di una emulsione di bacillo prodigioso, che allestivo al momento delle esperienze. In tal modo i due animali ricevevano la stessa quantità di alimenti e di germi. Circa un'ora dopo la somministrazione del pasto sacrificavo gli animali in esperimento, e, aperta la cavità addominale e isolato lo stomaco ed il duodeno, raccoglievo in due bicchieretti sterili, previamente pesati, una piccola quantità del contenuto delle due anse duodenali. Va da sè che in tutte queste operazioni, come nelle seguenti, procedevo seguendo rigorosamente le regole della più rigorosa asepsi. Pesati nuovamente i bicchieretti (che erano tenuti sempre coperti), e conosciuta così la quantità di materiale che adoperavo, emulsionavo il contenuto duodenale in quantità esattamente dosate di acqua sterile, e con l'emulsione praticavo culture in gelatina in scatole di Petri. Dal numero delle colonie di bacillo prodigioso che riscontravo nelle singole piastre mi era facile, essendo nota

la quantità di contenuto intestinale usato, la diluizione e la quantità di emulsione seminata nelle diverse piastre, riportare il numero dei germi ad un grammo di contenuto duodenale, e rendere così comparabili i resultati delle esperienze. Appena allestite le culture, calcolavo l'acidità del contenuto gastrico.

Ho fatto trascorrere un'ora fra l'ingestione del pasto ed il prelevamento del contenuto duodenale, per quanto sia ormai dimostrato (29) che il primo chimo acido incomincia a passare attraverso il piloro dopo 10'-30' dall'inizio della digestione, perchè ho creduto che, data l'indole delle mie ricerche, fosse opportuno esaminare il chimo quando questo incomincia a passare abbondantemente e rapidamente nel duodeno, quando cioè è più probabile che i microrganismi ingeriti arrivino nell'intestino. Infatti la quantità di chimo che è spinta nel duodeno nei primi momenti della digestione è minima rispetto alla massa del contenuto gastrico, e quindi i pochi germi patogeni, che nelle ordinarie condizioni possono essere ingeriti con il pasto, hanno ben poche probabilità di giungere nell'intestino con le prime porzioni di chimo.

Ho usato il bacillo prodigioso, perchè quest specie microbica, oltre a non essere molto diffusa in natura, non è stata mai riscontrata nella microflora duodenale ed è facilmente e sicuramente riconoscibile. Oltre a ciò, questo microrganismo, come resulta dalla letteratura (30), non è distrutto troppo sollecitamente dal succo gastrico, e quindi si presta assai bene a dimostrare le variazioni del suo potere microbicida.

Ho riunito i risultati di quelle esperienze che ho potuto condurre a termine nella tavola che segue. È da avvertire che, siccome l'emulsione bacterica adoperata (che era preparata volta per volta) fu diversa per ogni coppia di esperimenti, gli animali di una coppia non hanno ingerito la stessa quantità di microrganismi che hanno ingerito gli animali di un'altra coppia; perciò si possono confrontare fra loro soltanto i resultati delle esperienze di una stessa coppia (eseguite nello stesso tempo e con la stessa emulsione).

Notisi che gli animali usati in queste esperienze erano stati, per altre ricerche, tenuti per un certo tempo a vitto esclusivamente carneo od esclusivamente farinaceo.

		Tempo trascorso fra l'ingestione del pasto infettante e la morte dell'animale	Acidità ‰ (in H Ch) del contenuto gastrico	Numero delle colonie di bacillo prodigioso per grammo di contenuto duodenale sviluppate in		
				3ª giornata	4ª giornata	7ª giornata
Coppia 1ª	alimentazione carnea . .	ore 1.15'	1.352	134	268	..
	alimentazione farinacea.	» 1.15'	0.982	475	non numerabili	..
Coppia 2ª	alimentazione carnea . .	» 1.20'	1.145	0	0	0
	alimentazione farinacea.	» 1.30'	0.1775	13,890	14,648	non numerabili
Coppia 3ª	alimentazione carnea . .	» 1.5'	0.930	3,705	non numerabili (1)	..
	alimentazione farinacea.	» 1	0.279	68,051	non numerabili (1)	..

(1) Per fluidificazione della gelatina.

In queste esperienze il numero dei germi esistenti nel contenuto duodenale è stato costantemente e notevolmente superiore dopo l'ingestione di farina che dopo un pasto di carne. Si deve quindi ritenere che il potere microbicida del succo gastrico varii a seconda della qualità dei cibi ingeriti, essendo maggiore dopo un pasto di carne che dopo l'ingestione di sostanze farinacee.

***

Per studiare le variazioni del potere microbicida del succo gastrico in modo da conoscerne i particolari, ho eseguito altre esperienze, servendomi di un cane portatore di fistola gastrica.

Tenevo l'animale in digiuno assoluto per sei ore; al momento dell'esperienza emulsionavo in acqua sterile tutta la patina di una agarcultura di bacillo prodigioso (in queste esperienze ho sempre usate culture di 48 ore), e mescolavo l'emulsione agli alimenti del cane. Il pasto infettante così preparato era somministrato all'animale; un'ora dopo raccoglievo dalla fistola una certa quantità di contenuto gastrico, che mi serviva per l'esame chimico e per l'esame bacteriologico (culture in gelatina in scatole di Petri).

Con questo metodo la quantità di microrganismi che l'animale ingerisce non è eguale ogni volta, e quindi è soltanto possibile di apprezzare delle variazioni molto forti del potere microbicida del succo gastrico.

Data la scarsa precisione del metodo adoperabile, mi è sembrato inutile determinare per pesata la quantità di contenuto stomacale seminata nelle diverse piastre; tuttavia, per il modo col quale sono state eseguite le esperienze, posso sicuramente escludere che la differenza nel numero delle colonie sia dovuta alla diversa quantità di materiale adoperato.

Ho esperimentato con gli alimenti che sono più comunemente usati dall'uomo: pane, carne, latte, grassi e acqua. Tutti gli alimenti erano mangiati avidamente dal cane; per l'acqua ho dovuto vincere qualche difficoltà. È cosa pressochè impossibile fare ingerire ad un animale digiuno da sei ore una certa quantità di acqua: ho provato a tener l'animale per due o tre giorni senza acqua, a farlo correre lungamente prima dell'esperienza, ma non sono mai riuscito a fargli ingerire una quantità di liquido sufficiente. E, poichè non volevo in alcun modo tralasciare di sperimentare con quell'alimento al quale si attribuisce una parte così importante nella etiologia delle malattie infettive di origine intestinale, ho dovuto ricorrere ad altri artifizi: agli alimenti dell'animale, per 4 o 5 giorni prima dell'esperienza, ho aggiunto una notevole quantità di cloruro di sodio, ed ho tenuto per altrettanto tempo l'animale privo di acqua e di ogni altra sorta di liquido; al momento dell'esperienza l'ho fatto correre lungamente, poi gli ho somministrato l'acqua, che ha bevuto avidamente.

Il contenuto gastrico che mi serviva per le culture era sbattuto accuratamente con una bacchetta di vetro sterilizzata, in modo da renderlo omogeneo.

Riporto qui appresso, riuniti in una tavola, i resultati delle esperienze eseguite, accompagnati da alcuni dati relativi all'acidità del contenuto gastrico.

Numero d'ordine	Data dell' esperienza	Qualità e quantità dell' alimento ingerito	Tempo trascorso fra l' ingestione del pasto e il prelevamento del contenuto gastrico (in ore)	Acidità $^0/_{00}$ del contenuto gastrico (in HCh)	Reazione di Günzburg	Reazione di Uffelmann	Quantità di contenuto gastrico seminata nelle singole piastre	Giornata in cui fu praticato il conteggio delle colonie	Quantità di colonie di bacillo prodigioso sviluppatesi dalle piastre
1	25 gennaio	latte: cc. 150	1 1/2	2.007	—	+	anse 2-3-3	3ª	scarse.
2	26 gennaio	carne cruda: gr. 130	1 1/5	6.2	+	—	cc. 0.1-0.1-0.2	3ª 8ª	nessuna colonia. nessuna colonia.
3	30 gennaio	lardo: gr. 150	1 1/2	debolissima	—	—	anse 1-2-2-3	3ª	non numerabili anche al microscopio.
4	2 febbraio	pane scuro: gr. 90	1 1/6	2.8	—	+	cc. 0.1-0.1-0.1	3ª	numerabili con il contacolonie.
5	3 febbraio	latte sterilizzato: cc. 150	1 1/4	2.63	—	+	cc. 0.05-0.1-0.1	3ª	scarse.
6	4 febbraio	carne cotta: gr. 135	1 1/4	5.82	+	—	cc. 0.1-0.1-0.2-0.2	3ª 7ª	nessuna colonia. nessuna colonia.
7	5 febbraio	latte sterilizzato: cc. 150	1 1/6	1.94	—	+	cc. 0.1-0.1-0.2	3ª	relativamente scarsa.
8	9 febbraio	lardo: gr. 155	1 5/8	0.52	—	+	anse 2-3-3-4	3ª	numerabili solo al microscopio.
9	12 febbraio	pane: gr. 85	1 1/2	2.96	—	+	cc. 0.1-0.1-0.1	3ª	numerabili con il contacolonie.
10	13 febbraio	pane: gr. 75	1 1/4	3.28	+	—	cc. 0.1-0.1-0.2-0.2	3ª	numerabili con il contacolonie
11	27 febbraio	acqua sterilizzata: cc. 150	1	debolissima	—	—	anse 1-2-3 cc. 0.05-1	3ª	la gelatina è fluidificata e intorbidata.
12	7 marzo	acqua sterilizzata: cc. 150	1	debolissima	—	—	anse 1-1-1-1-1	3ª	la gelatina di tutte le piastre è fluidificata e intorbidata.

***

L'aspetto delle culture in piastre eseguite nelle diverse esperienze soprariportate era così diverso a seconda della alimentazione, che avrei desiderato di poter fotografare le culture per darne un'idea esatta a chi legge. Ritengo però che le mie esperienze, anche così come sono riferite, siano più che sufficienti a dimostrare che esistono delle variazioni del potere microbicida del succo gastrico, dipendenti dalla natura dei cibi ingeriti.

Dopo l'ingestione della carne (esperienza II e VI), per quanto le culture siano state praticate con quantità assai rilevanti di materiale, non si è sviluppata alcuna colonia di bacillo prodigioso, ciò che dimostra che tutti o quasi tutti i bacilli ingeriti erano stati distrutti per opera del succo gastrico. Non si è avuta differenza apprezzabile fra l'ingestione di carne cruda e di carne cotta. L'azione bactericida è stata così intensa che ne sono rimasto meravigliato, tanto che ambedue le volte ho eseguito nelle stesse piastre rimaste sterili un innesto per strisciamento di bacillo prodigioso, per assicurarmi che l'aggiunta del contenuto gastrico (fortemente acido) alla gelatina non ne avesse alterato le proprietà culturali. Lo sviluppo rapido avvenuto lungo la linea di innesto ha dimostrato che la gelatina era ancora un buon terreno nutritivo; e questo è stato confermato anche dallo sviluppo di altre colonie non fluidificanti. In una piastra seminata con il contenuto gastrico estratto dopo l'ingestione della carne si ebbe la fluidificazione della gelatina: l'aver constatata la fluidificazione in seconda giornata, e l'aspetto completamente limpido della gelatina, ben diverso dall'aspetto di una piastra fluidificata per lo sviluppo di numerose colonie fondenti, mi dànno sicuro affidamento che la fusione è avvenuta per una vera digestione, e non per causa biologica.

La fluidificazione della gelatina per digestione la ho osservata anche in una esperienza con il pane e in molte esperienze con i topi; in genere questa peptonizzazione si è verificata più frequentemente nell'alimentazione carnea che nelle altre alimentazioni.

Con il latte ho eseguite tre esperienze (I, V, VII); in tutte si è avuto uno scarso numero di colonie di bacillo prodigioso; questo dimostra che il potere bactericida del secreto stomacale dopo l'ingestione del latte è assai rilevante. Io non ho esaminato il latte che ho adoperato, ma ho ragione di credere che fosse assai povero di grasso, e ritengo sia appunto per questo che l'ingestione del latte, che per il suo contenuto di grasso provoca nel cane una debole secrezione (e che perciò dovrebbe costituire una condizione piuttosto favorevole all'arrivo dei microrganismi nell'intestino), nelle mie esperienze si è dimostrata relativamente poco pericolosa.

Ho eseguito tre esperienze con il pane (IV, IX e X), e due con il lardo (III e VIII); per quanto nelle esperienze con il lardo le culture siano state eseguite con una quantità di materiale assai minore di quella adoperata nelle esperienze con il pane, pure le colonie si sono sviluppate molto più numerose nell'alimentazione grassa che nella farinacea. L'ingestione di sostanze grasse è dunque assai più favorevole all'arrivo dei microrganismi nell'intestino che non l'ingestione di sostanze amilacee. Da queste esperienze resulta chiaramente che il potere microbicida della

secrezione stomacale è minore dopo un pasto composto di pane che dopo un pasto composto di latte.

Con l'acqua ho eseguite due esperienze: per quanto avessi seminato nelle piastre quantità minime di materiale, ho avuto costantemente una fluidificazione rapida e completa della gelatina ed un considerevole intorbidamento: l'azione microbicida è stata dunque debolissima o completamente nulla. È da notare che le condizioni nelle quali il cane ha ingerito l'acqua sono ben diverse dalle condizioni ordinarie: l'animale da diversi giorni non aveva ricevuto alcun alimento liquido, anzi aveva ingerito una discreta quantità di cloruro di sodio; quindi al momento dell'esperienza doveva entrare in giuoco un forte stimolo psichico (1). Ciò non ostante il potere microbicida del succo gastrico è apparso in queste esperienze quasi assolutamente nullo. Non mi nascondo però che gli artifici dovuti mettere in campo per queste esperienze con l'acqua mi hanno allontanato dalle condizioni naturali, contribuendo forse a rendere meno attendibile il resultato.

***

Il numero delle esperienze eseguite non è grandissimo; tuttavia i resultati sperimentali sono così concordi fra di loro, che mi sembra siano sufficienti a dimostrare che il potere microbicida della secrezione stomacale varia a seconda della qualità dei cibi ingeriti; per i diversi alimenti l'importanza del potere microbicida del succo gastrico sta in quest'ordine decrescente: carne, latte, farinacei, grassi, acqua. Fra l'ingestione della carne e l'ingestione del latte esiste, riguardo al valore del potere microbicida del succo gastrico, una differenza notevole, ma inferiore alla differenza che passa fra l'ingestione del latte e quella di un alimento farinaceo. Invece fra un pasto composto di grassi e uno di farinacei la differenza, pur essendo sensibile, è relativamente piccola. L'acqua segue i grassi a non grande distanza.

L'esperimento diretto conferma dunque quasi pienamente le ipotesi che si potevano desumere con il ragionamento dagli studi del Pawlow, ciò che costituisce un nuovo argomento in favore della attendibilità delle conclusioni alle quali siamo giunti.

***

Nell'uomo la secrezione stomacale non accade in modo molto diverso da quello stabilito dal Pawlow per il cane (31): è lecito quindi ritenere che anche nell'uomo si abbiano variazioni del potere microbicida del succo gastrico analoghe a quelle che l'esperimento dimostra nel cane, e perciò è possibile trarre qualche conclusione pratica anche dagli esperimenti su animali. È intanto dimostrato che esistono dei momenti particolari nei quali l'ingestione di un germe patogeno riesce particolarmente pericolosa; fra questi deve esser ricordata in primo luogo l'ingestione dell'acqua, che, specialmente se accade a distanza dai pasti, costituisce una condizione favorevolissima alla penetrazione dei microrganismi nell'intestino. Infatti, quando si ingerisce dell'acqua fuori della digestione, l'azione microbicida del succo gastrico

(1) Notisi però che, se il Pawlow ha dimostrato che l'appetito è lo stimolo psichico che provoca la secrezione gastrica nell'atto del mangiare, non è dimostrato che questa possa esser provocata anche dal senso della sete, quando si ingerisce un liquido.

e per circostanze intrinseche (scarsa quantità del secreto) e per circostanze estrinseche alla secrezione (diluizione, rapidità dello svuotamento dello stomaco, ecc.) è notevolmente indebolita.

Si conferma così la somma importanza della purezza biologica dell'acqua, e sotto questo punto di vista si deve raccomandare una oculata vigilanza sanitaria sulle acque minerali, naturali e artificiali, che di solito vengono ingerite fuori dei pasti, o da persone che hanno l'apparato gastro-enterico in condizioni non fisiologiche.

Ha fondamento la prescrizione igienica che consiglia, in tempo di epidemie colerose e tifose, di usare moderatamente delle bevande, le quali durante tali epidemie non dovrebbero mai essere ingerite fuori dei pasti, a meno che non siano sicuramente sterili.

***

L'ingestione di un alimento ricco di grassi è un'altra condizione che può favorire l'arrivo dei microrganismi nell'intestino; perciò in tempo di epidemie si deve moderare l'uso dei cibi molto ricchi di grasso, e segnatamente di quelli che sono destinati ad essere ingeriti crudi.

Fra gli alimenti ricchi di grasso tiene il primo posto il latte, sia per il largo uso che se ne fa quotidianamente, sia perchè questo alimento di solito viene ingerito da solo. Per quanto nelle mie esperienze l'ingestione del latte sia apparsa relativamente poco pericolosa (verosimilmente per lo scarso contenuto di grasso), io ritengo che non sarà mai abbastanza raccomandato il precetto che consiglia di usare soltanto latte pasteurizzato, o proveniente da animali di riconosciuta sanità, e raccolto e distribuito secondo le regole igieniche.

Fra le derrate alimentari ricche di grasso meritano considerazione gli insaccati, anche perchè vengono ingeriti crudi o insufficientemente cotti; il loro contenuto di grasso è una ragione di più che dimostra la necessità di una oculata vigilanza sanitaria sulla loro preparazione.

***

Le ricerche del Pawlow, dimostrando che le eccitazioni meccaniche sono inefficaci a provocare la secrezione gastrica, portano a ritenere che la deglutizione degli espettorati costituisca una condizione particolarmente favorevole all'arrivo dei microrganismi nell'intestino; infatti, se le secrezioni bronchiali sono deglutite mentre lo stomaco è vuoto, manca qualunque stimolo capace di provocare la secrezione stomacale, e quindi l'azione microbicida del succo gastrico è completamente nulla. Perciò si deve ritenere molto pericolosa l'abitudine di deglutire gli espettorati: il pericolo è costituito non soltanto dalla deglutizione dei prodotti che provengono da un focolaio morboso bronchiale o polmonale, ma anche dalla deglutizione di una semplice essudazione catarrale della mucosa bronchiale, perchè con la secrezione giungono nell'intestino tutti i microrganismi che l'aria inspirata ha lasciato aderenti alle pareti delle prime vie respiratorie.

***

Le ricerche del Pawlow dimostrano che l'appetito è il più efficace stimolo della secrezione gastrica: quindi noi dobbiamo aver cura del nostro appetito, perchè esso costituisce un elemento necessario non solo per una buona digestione, ma

anche per una energica azione microbicida del succo gastrico. È questa una ragione di più per aver cura dei nostri pasti: si eviti ogni eccesso ed ogni disordine nel mangiare; durante il pasto non si attenda ad alcuna occupazione, e si abbia cura di scacciare qualunque pensiero meno che lieto, perchè il mangiare con l'animo sereno è condizione necessaria perchè la secrezione gastrica proceda normalmente.

Si abbia cura anche della gradevolezza dei cibi: gli alimenti devono essere preparati in modo che il loro aspetto risvegli il desiderio, e devono essere opportunamente variati, perchè il ripetersi del medesimo cibo a lungo andare provoca la nausea.

Le ricerche del Pawlow non confermerebbero il precetto che consiglia di incominciare i nostri pasti prendendo del brodo di carne: questo alimento provoca di per sè la secrezione stomacale, quindi sarebbe preferibile incominciare con un cibo di sapore più gradevole, aumentando così la intensità dello stimolo psichico, ed in seguito ingerire il brodo di carne per utilizzarne l'azione secretiva. È bene però tener presente che qualche particolare della secrezione gastrica può non essere identico nell'uomo e nel cane; cosicchè è possibile che nell'uomo, a differenza di quanto risulta dagli esperimenti eseguiti con gli animali, sia conveniente l'abitudine ormai secolare di ingerire il brodo di carne al principio del pasto. E, appunto per la possibilità che le variazioni del potere microbicida del succo gastrico nell'uomo differiscano in qualche particolare da quello che l'esperimento dimostra negli animali, io ritengo che sarebbe opportuno, ove se ne presentasse l'occasione, eseguire qualche osservazione sull'uomo, adoperando naturalmente una specie microbica sicuramente innocua.

Stando ai resultati degli esperimenti sui cani, si deve ritenere che sia utile ingerire alla fine dei pasti un cibo di sapore gradevole, come le frutta o i dolci, perchè per l'impressione gustativa prodotta da questi alimenti si ha un aumento della secrezione gastrica.

E in generale noi possiamo dire che tutto quello che contribuisce a rendere regolare la digestione stomacale assicura una energica azione microbicida del secreto gastrico: l'igiene dei pasti e l'igiene dell'appetito sono dunque argomenti della più alta importanza.

Conclusioni.

1° Il succo gastrico neutralizzato ha un potere bactericida, che è evidentissimo *in vitro*, ma che non può esser considerato come efficace mezzo di difesa contro le infezioni intestinali.

2° Il potere microbicida del succo gastrico varia con la qualità degli alimenti ingeriti: è massimo dopo l'ingestione della carne; minore, ma sempre considerevole, dopo l'ingestione del latte; minore dopo un pasto composto di sostanze amilacee; minore ancora dopo un pasto di grassi; minimo, se non assolutamente nullo, dopo l'ingestione dell'acqua.

3° La gradevolezza del cibo, come ogni altra circostanza che contribuisce a rendere regolare la secrezione gastrica, assicurano una energica azione microbicida del succo stomacale.

***

Nel porre termine a questo lavoro sento il dovere di ringraziare il chiarissimo prof. A. Di Vestea, che mi fu largo di preziosi consigli.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

1. Cfr. CIUCA et CANTACUZENE. *Infection expérimentale à streptocoques par voie intestinale*, etc. C. R. Soc. Biologie, vol. 61, 1906, pag. 73, e CALMETTE, VANSTEENBERGHE et GRYSEZ. *Sur l'origine intestinale de la pneumonie*, etc. C. R. Soc. Biologie, vol. 61, 1906, pag. 161.
2. Cfr. VANSTEENBERGHE, GRYSETZ e CALMETTE. *Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire*. Ann. Inst. Pasteur, vol. 19, 1905, pag. 787, e *L'anthracose pulmonaire. d'origine intestinale*. C. R. Ac. des Sciences, vol. 143, 1906, pag. 790, e C. R. Soc. Biologie, vol. 62, 1907, pag. 2.
3. SANARELLI. *La saliva umana ed i microrganismi del cavo orale*. Riv. cl. e Arch. it di clinica medica, 1891.
4. TRIOLO. *Azione della saliva sui bacterii*. L'Ufficiale Sanitario, anno X, 1897, p. 533.
5. CLAIRMONT. *Ueber das Verhalten des Speichels gegen die Bakterien*. Wien. klin. Woch., vol. 14, 1896, pag. 1397.
6. BUNGE. *Trattato di chimica fisiologica e patologica* (Milano, Vallardi).
7. CHARRIN. *I mezzi naturali di difesa dell'organismo contro le infezioni*. Sem. Méd. anno XII, 1892, pag 423.
8. MATHIEU et RÉMOND. *Les divers facteurs de l'acidité gastrique*. C. R. Soc. Biologie, vol. 43, 1891.
9. KLEMPERER. *Untersuchung über Infection und Immunität bei Asiatischen Cholera*. Berlin, 1894.
10. MORITZ. Münch. Med. Woch., 1895, n. 49.
11. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo*. Milano, 1901.
12. BRAUN. *De l'action de la bile sur les bacilles typhiques et coli*, etc. Arch. des Sciences biol. St.-Pétersbourg, vol. VIII, 1900, pag. 158.
13. MALY und EMICH Monatshefte für Chem., Bd. 4, 1888, pag. 89.
14. LEUBUSCHER. *Einfluss von Verdauungssecreten auf Bakterien*. Zeits. f. klin. Med., Bd. 17, pag. 472.
15. FORNET. *Ueber die Bakterizidie der Galle*. Arch. f. Hyg., Bd. 60, pag. 134.
16. DELEZENNE e NICOLLE, riferito da METCHNIKOFF in Bull. Inst. Past., vol. I, 1903, pag. 217 e seg.
17. PAWLOW e SCHUMOW-SIMANOWSKY. Wratsch, 1889, n. 15, e Centr. f. Physiol., 1889, Heft 6, e *Beiträge zur Physiologie der Absonderungen*, etc. Archiv f. Anat. und Physiol. Physiol. Abth., 1895, pag. 53.
18. BARDELEBEN. *Beiträge zur Lehre von der Verdauung*. Archiv für Physiol. Heilk., 1849.
19. PAWLOW. *Le travail dss glandes digestives*. Paris, Masson, 1901.
20. ALBERTONI. *Potere conservatore del succo gastrico sugli alimenti*, ecc. Gazzetta med. prov. Venete, Padova, dicembre 1873.
21. STRAUSS e WURTZ. *De l'action du suc gastrique sur quelques microbes pathogenes*. Arch. de méd. exp. et d'Anat. path., 1889, pag. 370.
22. HIRSCHFELD. *Ueber die Einwirkung des kunstlichen Magensaftes auf Essigsaüre- und Milchsaüre Gärung*. Arch. f. d. g. Physiol., Bd. 47, 1890.

23. FERMI. *Die Wirkung der proteolytischen Enzime auf die lebendige Zelle*, ecc. Centr. f. Physiol,, 1895, Heft 21.
24. HAMBURGER. *Ueber die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bakterien.* Centr. f. kl. Medizin, XI, 1890, pag. 424.
25. LONDON. *Sur l'action bactéricide du suc gastrique.* Arch. des Sciences biol., St.-Pétersbourg, vol. V, 1897, pag. 417.
26. Cfr. QUINCKE. *Ueber Temperatur und Wärmeausgleich im Magen.* Arch. f. exp. Path. und Pharmak., Bd. XXV, pag. 375, e BEAUNIS-ADUCCO. *Elementi di fisiologia umana*, vol. III, pag. 109.
27. Cfr. MIZERSKI e NENCKI. *Revue critique des procédés employés pour le dosage de l'acide chlorydrique du suc gastrique.* Arch. Science biolog., St.-Pétersbourg, vol, I, 1892, pag. 234, e LINOSSIER. *Etude critique des resultats fournis par l'analyse du suc gastrique.* La Semaine Méd., XIII, 1893, pag. 184.
28. KHIGINE. *Etudes sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif.* Arch. Sc. biolog., St.-Pétersbourg, vol. III, 1895, pag. 461.
29. Cfr. HIRSCH. *Beiträge zur matorischen Funktion des Magens beim Hunde.* Centr. f. klin. Med., 1892, n. 47, e VON MERING. Verhand. d. XII, XV u. XVIII Congr. f. inn. Medizin, Wiesbaden, 1893-97-98.
SERDJUKOW. *Une des conditions essentielles de la pénétration des aliments de l'estomac dans l'intestin.* Th. inaug., St.-Pétersbourg, 1899.
30. Cfr. STERN. *Ueber Desinfection des Darmkanal.* Zeitsch. für Hyg., Bd. XII, 1893, pag. 88, e NEISSER. *Ueber die Durchgangigkeit der Darmwand für Bakterien.* Zeitsch. f. Hyg., Bd. XXII, 1896, pag. 12, e FICKER. *Ueber die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltractus.* Arch. f. Hyg., Bd. LII, 1905, pag. 179.
31. CADE e LABARIET. *Realizzazione patologica del piccolo stomaco di Pawlow.* Gazz. d. Osp., anno XXVI, 1905, pag. 402.

Per quanto riguarda l'azione del succo gastrico sulle diverse specie di microrganismi, si consultino, oltre gli AA. citati, i seguenti:

ALAPI. Sem. Médic., IX, 1889, pag. 79.
CADÉAC e BOURNAY. *Potere microbicida dei succhi digestivi.* Gazzetta degli Osp., 1893, pag. 1184.
CAPPELLETTI. *Contributo allo studio dell'azione del succo gastrico sul vibrione del cholera.* Uffic. Sanit., X, 1897, pag. 389.
COGGI. *Azione del contenuto gastrico sul vibrione di Koch*, ecc. Gazz. med. cremonese, settembre-ottobre, 1895.
FALK. Virchow's Arch., Bd. 93, 1883, pag. 117.
FERMI e POMPONI. *Studio biologico sui blastomiceti.* Policlinico, III, 1896, pag. 572.
FRANK. Deutsche med. Woch., 1884, n. 24.
HARRIS. *Report on certain bacteria in their observed relation with digestive processes.* Report of med. Off. Soc. Gov. Board, 1888-89.
KABREL. *Ueber die Einwirkung des kunstlichen Magensaftes auf pathogene Organismen.* Arch. f. Hyg., Bd. X, 1890, pag. 382,
KOCH. *Il Cholera.* Conferenza al Cons. San. di Stato in Berlino.
KOCH, GAFFKY e LOEFFLER. *Studien über Milzbrandinfection durch Futterung.* Mitth. aus dem K. Gesund., Bd. II, 1884, pag. 168.
KURLOW e WAGNER. *Ueber die Wirkung des menschlichen Magensaftes auf pathogene Mikroorganismen.* Wratsch., 1889, pag. 926.
MACFADYEN. Journ. of anat. and physiol., vol. XXI, 1887.
METCHNIKOFF. *Recherches sur le choléra et les vibrions.* IV.me mémoire. Ann. Inst. Pasteur, VIII, 1894, pag. 529.
MIQUEL. Centr. f. allgem. Gesundheits. Bd. 2, 1884, pag. 403.

PERRONCITO. *Sulla trasmissione del carbonchio col mezzo delle vie digerenti.* Archivio per le Sc. mediche, VII, 1883, n. 21.

RENON. C. R. Soc. de Biologie, vol. 61, 1906.

RUMMO e FERRARINI. *Influenza degli acidi del contenuto gastrico sulle fermentazioni dello stomaco.* Riforma Medica, 1889, e *Influenza del succo gastrico e dei farmaci, ecc., sulle fermentazioni dello stomaco.* Napoli, 1890.

SABRAZÈS. *Action du suc gastrique sur les propriétés, etc., du bacille de Koch, etc.* C. R. Soc. Biologie, vol. 50, 1898, pag. 644.

SCHÜTZ. *Bacteriologisch-experimenteller Beitrag zur Frage gastrointestinaler Desinfection.* Berl. klin. Woch., 1900, pag. 553.

SEVERI. *Ueber die Einwirkung des Magensaftes auf einige Gährungen.* Medic.-Chem. Untersuch. von Hoppe-Seyler, 1867, Heft 2.

SIEBER. Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 19, 1879, pag. 433.

SIMONCINI. *Della penetrazione dei bacteri patogeni attraverso l'intestino normale,* ecc. Ann. d'Igiene Sperim. VII, 1897, pag. 61.

SORMANI. *Azione dei succhi digestivi sul virus tetanigeno.* Rif. Med., aprile 1889.

STRAUSS e WURTZ. *De l'action du suc gastrique sur le bacille de la tuberculose.* Congrès pour l'étude de la tuberculose, etc., Paris, 1888, e *Einfluss des Magensaftes auf die Tuberkelbacillen.* Wien. med. Presse, 1888, n. 35.

VIGNAL. *Recherches sur l'action des microorganismes de la bouche sur quelques substances alimentaires.* Arch. de Physiol. norm. et path., vol. X, 1887, pag. 286.

WESENER. *Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberkulose.* Freiburg, 1885.

WILM. *Ueber die Pestepidemie in Hongkong in Jahre 1896.* Hygienisch. Rund., 1897, pag. 217.

ZAGARI. *Sul passaggio del virus tuberculare pel tubo digerente del cane.* Giorn. Intern. d. Sc. mediche, anno XI, 1889, fasc. 9.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. BIGNAMI

La fisiopatologia della reazione congiuntivale alla tubercolina. Deduzioni sul suo valore diagnostico e prognostico

per il dott. NICOLA PENDE, docente di patologia speciale medica nella R. Università di Roma, prosettore negli Ospedali di Roma.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 12, 1909*).

Vediamo ora se noi possiamo apportare qualche ricerca in appoggio dell'ipotesi da noi esposta.

Un argomento in favore di essa noi crediamo poterlo ricavare da alcuni fatti interessantissimi recentemente scoperti dallo Spengler (26). Già prima di questo autore, la scuola del Maragliano in Italia, aveva messo in luce il fatto che gli anticorpi antitubercolari (agglutinine, antitossine, anticorpi) prevalgono più nella parte figurata del sangue che nel siero degli animali immunizzati. Lo Spengler ha dimostrato ugualmente che è nelle emazie degli animali immunizzati che questi anti-

corpi (agglutinine, precipitine, batteriolisine e antitossine) si trovano in quantità veramente colossali, che essi passano solo in quantità scarsissima dalle emazie nel siero, dove son subito ripresi dai leucociti.

Dissolvendo le emazie con una soluzione emolizzante, ad es. di formalina al 0.20 ‰, si possono estrarre questi anticorpi, i quali anche a dosi infinitesimali, dispiegano la loro azione sui bacilli tubercolari viventi e sui loro prodotti: secondo lo Spengler, quest'azione non seguirebbe le leggi dell'equivalenza, ma forse le leggi della dissociazione elettrolitica: le lisine e antitossine agirebbero per la loro carica elettrica, cioè come elettroioni. Ecco con quali parole lo Spengler conclude un suo articolo (*Deutsche med. Woch.*, 17 sett. 1908) su questa sua interessante scoperta, che comincia ad essere confermata nelle sue applicazioni pratiche alla cura della tubercolosi (somministrazione dell'*Immunkörper* di Spengler ricavato dalla dissoluzione delle emazie d'animali fortemente immunizzati): « *Il meccanismo dell'eliminazione delle catene laterali e della loro rigenerazione sopraproduttiva, secondo Ehrlich, non rischiara l'intero meccanismo dell'immunità, ma solo una parte. L'organismo ha molto maggior bisogno d'accumulazione di catene laterali nelle cellule, che del loro continuo versamento nel siero* ».

Come si vede da queste parole, il concetto dello Spengler collima coll'ipotesi da noi sopra esposta, riguardo al meccanismo d'azione del veleno tubercolare sulle cellule.

Intanto questi fatti messi in luce dallo Spengler potrebbero spiegare alcuni risultati contradittori ottenuti dagli autori che han ricercato nel siero dei tubercolosi reagenti e non reagenti alla tubercolina, gli anticorpi antitubercolari.

Un altro fatto, in appoggio della nostra ipotesi, è quello trovato da Wassermann (27) e dai suoi allievi, sopratutto dal Citron (28), col metodo della deviazione del complemento; il fatto cioè, che nei tubercolosi è dimostrabile un'*antitubercolina* (sostanza capace di legare il complemento) solo in uno stadio avanzato, e per lo più in seguito ad iniezioni, ripetute per molto tempo, di tubercolina a scopo terapeutico; però è da rilevarsi che Citron e poi Wassermann e Bruck, Wolff e Mühsam (29) hanno trovato l'antitubercolina anche in molti tubercolosi non trattati.

La scuola di Wassermann ammette inoltre che, nei tubercolosi trattati, si può dimostrare antitubercolina nel siero, quando la reazione alla tubercolina, iniettata a scopo diagnostico, diventa negativa, ed invece l'antitubercolina è assente, quando la reazione è positiva. Analoghi risultati ha ottenuto il Bauer (30) nei bambini trattati colla tubercolina, nei quali ricercava la presenza di anticorpi nel siero col metodo della deviazione del complemento: man mano che comparivano questi anticorpi, spariva la cutireazione. Ugualmente Blümel e Clarus (31) han trovato che, nei tubercolosi trattati con iniezioni di tubercolina a scopo terapeutico, sparisce l'oftalmoreazione. Da queste ricerche la scuola di Wassermann conclude che la tubercolina iniettata, per agire, ha bisogno di giungere al focolaio tubercolare, il che non è possibile, se trova degli anticorpi nel siero. Fin qui un tale concetto si accorda con quello da noi espresso per la reazione congiuntivale: anche noi abbiamo ammesso che i tubercolosi, che non reagiscono, son quelli che hanno molti anticorpi nel siero, e pochi o nessun anticorpo fisso negli elementi cellulari. Invece non pos-

siamo convenire nell'altro concetto della scuola di Wassermann, che la tubercolina agisce, perchè giunta nel focolaio tubercolare, si combina cogli anticorpi liberi esistenti in gran quantità in questo focolaio, e il composto anticorpo+antigene attrae in notevole quantità i complementi del siero, i quali poi producono la lisi o liquefazione del tessuto tubercolare; di qui i fenomeni della reazione febbrile.

Noi crediamo che non è agli anticorpi liberi esistenti in gran numero nel focolaio tubercolare, che deve unirsi la tubercolina per agire, ma agli anticorpi fissi, accumulati in gran numero nelle cellule del focolaio tubercolare, e che agiscono come punti di attacco del veleno: crediamo che questo non potrebbe agire se gli anticorpi fossero liberi nel plasma che bagna gli elementi del focolaio, perchè allora dall'unione anticorpo+antigene risulterebbe un composto inattivo. Questa obbiezione è stata già fatta alla teoria di Wassermann e Bruck da noi ora accennata, sul meccanismo della reazione tubercolinica generale. Un'altra obbiezione, fatta pure a questa dottrina, da Morgenroth e Nakayama (32) è che la colliquazione del tessuto tubercolare, dopo l'iniezione di tubercolina, non può essere prodotta dall'accumulo di complementi, perchè questi dovrebbero agire liticamente sull'ipotetico composto tubercolina+antitubercolina a cui si afferrano, non già sul tessuto tubercolare.

Ancora meno che la reazione tubercolinica generale, può spiegarsi, colla teoria di Wassermann e Bruck, la reazione locale congiuntivale. Si dovrebbe ammettere, in quest'ultimo caso, che la reazione fosse dovuta alla presenza di antitubercolina nel siero che bagna gli elementi della congiuntiva, alla cui combinazione colla tubercolina, da noi applicata, dovrebbe succedere l'accumulo dei complementi del siero e la loro azione litica sulla congiuntiva. Ma la stessa scuola di Wassermann, come abbiamo detto, ammette che, quando nel siero è presente l'antitubercolina, questa viene legata e non può giungere a ledere gli elementi cellulari. Cosicchè la reazione congiuntivale dovrebbe risultare negativa. D'altra parte anche noi abbiamo trovato che il siero di tubercolosi reagenti, mescolato *in vitro* alla tubercolina, non ne neutralizza l'azione congiuntivale.

Viceversa noi abbiamo voluto ricercare se, corrispondentemente al nostro concetto, e alle ricerche di Wassermann e Citron (33), quest'azione neutralizzante del siero sulla tubercolina fosse dimostrabile nei tubercolosi con oftalmoreazione negativa. Avendo avuto cura di prendere il siero da un tubercoloso non reagente, ma in condizioni generali discrete, lo stesso siero, mescolato alla tubercolina (Alttuberculin Hoechst) nella proporzione di 100 di siero ed 1 di tubercolina, tenuta la miscela nel termostato a 37° per 6 ore, e istillatane poi una goccia nell'occhio di tubercolosi sicuramente reagenti (reazione positiva ottenuta qualche giorno prima nell'altro occhio con una goccia di soluzione della stessa tubercolina all'1 % in acqua fenicata al ½ %) ho ottenuto i seguenti risultati:

reazione perfettamente negativa in 2 individui;
reazione più o meno attenuata in 6 individui;
reazione positiva in 2 individui.

Cioè in 8 individui su 10, trattati colla miscela tubercolina più siero di tubercoloso non reagente, si è ottenuta in 6 l'attenuazione della reazione, in 2 l'assenza

completa della medesima. Per spiegare questa ineguaglianza di risultati, possiamo ammettere che, nel siero mescolato alla tubercolina, fossero presenti degli anticorpi, ma non in concentrazione sufficiente per produrre una neutralizzazione completa della tubercolina medesina, e che in alcuni tubercolosi molto sensibili, questa miscela riuscisse ancora tossica per la congiuntiva.

Ricerche analoghe alle nostre sono state eseguite da altri autori, con risultati incostanti, ed è opportuno cercarne la ragione.

Così il Petit, servendosi del siero di un tubercoloso non reagente, ma in uno stato cachettico, e mescolandolo alla tubercolina, vide che non ne produceva la neutralizzazione, donde concluse, contro l'opinione della scuola di Wassermann, che nel siero dei tubercolosi non reagenti non esiste antitubercolina.

Più interessanti sono le ricerche di Weil e Strauss (34), secondo cui, ricercando l'antitubercolina (col metodo della deviazione del complemento) comparativamente nel siero di tubercolosi reagenti e non reagenti ad una precedente iniezione ipodermica di tubercolina, si può avere reperto positivo di antitubercolina in casi in cui la reazione è positiva, e reperto negativo in casi in cui la reazione è negativa: mentre dovrebbe trovarsi il contrario, se la reazione negativa fosse condizionata dalla presenza di antitubercolina nel siero.

Anche Wolff e Hans Mühsam hanno trovato che non c'è parallelismo tra la presenza nel siero di sostanze leganti il complemento, e l'assenza della cuti o ipodermoreazione.

Queste ricerche però sono contradette da quelle analoghe, suaccennate, di Wassermann e Bruck, di Citron, di Bauer. Invece risultati del tutto analoghi ai nostri hanno ottenuto recentemente Pickert e Löwenstein (35) usando un metodo analogo, cioè mescolando il siero di malati immunizzati con tubercolina e tolleranti fino a 10 cgm. di Alttubercolin senza reazione, e cercando se la miscela producesse o no la cutireazione in malati sicuramente reagenti (noi invece abbiamo saggiato l'oftalmoreazione usando il siero di tubercolosi non reagenti). Ora questi autori hanno osservato che mentre la miscela di tubercolina+siero normale, usata per controllo, non impedisce mai la cutireazione, la miscela di tubercolina+siero d'individuo immunizzato, in alcuni casi, produce: impedimento completo della reazione; in altri attenuazione assai notevole; in altri, attenuazione più lieve ma evidente; in altri, nessun'azione ostacolante; in un caso infine la reazione alla miscela col siero immune apparve più intensa, ma si trattava d'individuo con una ipersensibilità fortissima, fenomeni di dermografismo, ecc.

Gli autori hanno concluso, come noi, che il siero d'individui immuni possiede la proprietà di neutralizzare o indebolire l'azione della tubercolina sulla cute.

Maragliano e Romanelli hanno ugualmente osservato un'attenuazione della tubercolina applicata sulla congiuntiva, mescolandola a siero di animali immuni. Noi crediamo che l'incertezza in questi risultati si possa spiegare se si tien conto:

1° Del metodo di ricerca: come fa notare lo stesso Wolff-Eisner, tanto il metodo della deviazione del complemento, quanto quello della reazione locale (congiuntivale o cutanea) per la dimostrazione di anticorpi nel siero dei tubercolosi, sono metodi relativamente grossolani. Di più noi non sappiamo se, *in vivo*,

l'azione dell'antitubercolina sulla tubercolina circolante non sia condizionata da fattori differenti da quelli che intervengono *in vitro*. Ad esempio, abbiamo accennato all'opinione dello Spengler, secondo cui gli anticorpi tubercolari agirebbero, non secondo le leggi dell'equivalenza, ma della dissociazione elettrolitica.

2° Delle peculiari condizioni dei tubercolosi, di cui si esamina il siero, e di quelli su cui si esperimenta la miscela siero-tubercolina. Noi abbiamo sopra insistito sulla differenza tra tubercolosi non reagenti e cachettici, e tubercolosi non reagenti, ma in uno stato relativamente buono: ora è possibile che nel siero di questi ultimi, si trovino abbondanti anticorpi liberi, mentre essi mancano nel siero dei primi, perchè le stesse cellule dell'organismo sono in tali condizioni, da essere incapaci di formarne. Potrà dunque essere diverso il risultato della ricerca di antitubercolina nel siero, secondo che si scelgono malati in buono stato, come noi abbiamo fatto, o in istato cachettico, come ha fatto il Petit.

Quanto poi al fatto che può ottenersi reperto positivo di anticorpi e reazione positiva all'iniezione di tubercolina (ricerche di Weil e Strauss), e reperto negativo di anticorpi e reazione negativa, questo si può comprendere perfettamente col concetto da noi sostenuto, che la reazione dipenda non dalla quantità assoluta di anticorpi nel siero, ma dal rapporto di questi anticorpi agli anticorpi fissi nelle cellule, e che agiscono in senso contrario ai primi. Se la tubercolina iniettata viene attratta e legata più da questi ricettori fissi che dai ricettori liberi del siero, potrà aversi la reazione non ostante l'esistenza di tali ricettori liberi, e la reazione potrà mancare non ostante la loro assenza, qualora gli elementi cellulari, come può avvenire in tubercolosi cachettici, non posseggano più un numero sufficiente di gruppi aptofori, capaci di legare la tubercolina iniettata, al grado necessario perchè essa dispieghi un'azione tossica.

Quanto infine ai risultati nostri e di Pickert e Löwenstein, che cioè la miscela di siero di tubercoloso non reagente più tubercolina produce in alcuni tubercolosi reagenti impedimento più o meno completo della reazione congiuntivale (nostre ricerche) o cutanea (ricerche di Pickert e Löwenstein), in altri tubercolosi nessuna azione neutralizzante, si deve considerare, come fanno giustamente osservare questi due autori, che i limiti di neutralizzazione pei diversi individui devono essere diversi, dipendendo dalla sensibilità dei soggetti su cui la miscela di siero tubercolina, si esamina. Di ciò abbiamo esempi anche in altri fatti: così Behring, Buchner e Knorr hanno osservato che le miscele di tetanotossina e antitossina tetanica, che erano innocue per i sorci, producevano ancora il tetano nelle cavie; Kretz ha osservato che la miscela di tossina e antitossina difterica, che nel cavallo normale non produceva più alcuna reazione, stimolava, nel cavallo immunizzato, la produzione di antitossine.

3° Dalla variabilità dei risultati, secondo che si pratica l'iniezione ipodermica di tubercolina, la cutireazione o l'oftalmoreazione. In questi tre casi il determinismo della rispettiva reazione è certamente diverso, come tutti gli autori riconoscono. Bauer, ad esempio, ha trovato che nei bambini trattati con tubercolina a scopo terapeutico, colla comparsa in circolo di anticorpi, scompare per prima la cutireazione, mentre ancora persiste per qualche tempo l'ipodermo-reazione.

Noi riteniamo che non si possa, senz'altro, applicare una spiegazione unica per tutte e tre le reazioni. nè si possano, senz'altro, applicare, per esempio, per combattere la spiegazione da noi data dell'oftalmoreazione, dei fatti dedotti dallo studio della ipodermoreazione, come quelli trovati da Weil e Strauss. Da questo punto di vista occorrono altre ricerche.

Noi crediamo intanto, per le considerazioni sovra esposte, di poter ammettere, che l'assenza nei tubercolosi della reazione congiuntivale possa spiegarsi o colla presenza di antitubercolina nel siero, che impedisce alla tubercolina di arrivare agli elementi della congiuntiva (tubercolosi non cachettici), o colla perduta sensibilità degli elementi congiuntivali, cioè colla mancanza in essi di ricettori capaci di legare la tubercolina in misura sufficiente perchè essa possa agire (tubercolosi cachettici).

In questo secondo caso gli anticorpi devono presumibilmente mancare nel siero, dal momento che manca la proprietà di formare ricettori negli elementi cellulari.

Vediamo ora in qual modo spiegano le reazioni tubercoliniche le altre dottrine dominanti.

Premettiamo che è stata in generale applicata alla reazione congiuntivale, che è una reazione puramente locale, la stessa spiegazione ammessa per la reazione generale alla tubercolina iniettata sotto cute.

Non ripeteremo quanto abbiamo detto della ipotesi di Wassermann e Bruck. Come una modificazione di questa ipotesi può considerarsi quella di Wolff-Eisner, il che l'A. stesso riconosce.

Il Wolff-Eisner sostiene che la tubercolina per sè è inattiva, in quanto essa non è un veleno semplice, primario (Hamburger) (36), come la tossina difterica, ma un veleno secondario, un ammasso di frammenti di corpi batterici che non possono agire se non quando vengono disciolti, perchè solo allora si libera l'endotossina in essi contenuta.

In ciò la tubercolina somiglia all'endotossina del tifo, del colera, del coli, della peste, ecc.; somiglia pure alle tossialbumine vegetali, ad esempio la pollantina, o animali, ad esempio l'albumina contenuta nel siero di sangue, la proteina dello sperma, ecc., le quali tutte (endotossine ed albumine estranee), quando vengano iniettate, han bisogno di essere disciolte, prima di agire.

Ora il Wolff-Eisner avrebbe dimostrato che appunto una proprietà di queste tossialbumine eterogenee è di determinare, nell'organismo in cui vengono inoculate, una ipersensibilità, cioè la proprietà, che l'organismo acquista, di risentire l'azione tossica di queste sostanze alla seconda inoculazione: questo dipenderebbe dal fatto che la prima inoculazione ha prodotto nell'organismo la formazione di *albuminolisine*, le quali, al momento della seconda inoculazione, liberano dall'albumina che si inietta, per una specie di digestione, l'albumosi tossica. Ora, nel modo stesso agirebbero, secondo l'A., le endotossine batteriche suddette, compresa la tubercolina.

Se non che, quanto a questa, il Wolff-Eisner ammette che essa non è capace, nel sano, di determinare la formazione di *lisine*; che queste lisine si formano cioè soltanto quando l'organismo viene a contatto coi bacilli vivi e non coi suoi derivati.

Soltanto dunque nei tubercolosi si avrebbe la produzione di queste *lisine*, capaci di liberare dalla tubercolina, quando questa venga inoculata, il veleno che essa contiene, l'endotossina. Senza queste lisine non può verificarsi la reazione dei tubercolosi alla tubercolina. Ma il Wolff-Eisner aggiunge subito, che la presenza delle lisine è uno dei fattori, e che, perchè la reazione avvenga, occorre un secondo fattore, l'ipersensibilità del malato all'endotossina liberatasi dalla tubercolina per mezzo della *lisi*.

Ma in che consista questa ipersensibilità, l'A. non spiega. Intanto egli dice che le lisine si trovano in tutti gli stadi della tubercolosi, che anzi esse sono il solo anticorpo dimostrabile nel siero dei tubercolosi (anche le opsonine sarebbero identificabili colle sue batteriolisine), che nel siero stesso l'esistenza di un'antitossina tubercolare, nel senso di una sostanza capace di neutralizzare direttamente la tubercolina, non è ancora dimostrata.

La differenza tra la sua teoria e quella di Wassermann e Bruck, sarebbe appunto questa, che egli non ammette l'esistenza nei tubercolosi di un'antitubercolina, nel senso di Wassermann e Bruck, ma solo di lisine, perchè la tubercolina non è capace di produrre un'antitossina come fanno i veleni primari (tossina difterica o tetanica).

Quanto alla spiegazione del fatto che la reazione alla tubercolina manca sempre nei sani (secondo l'A.), e manca spesso pure nei tubercolosi, nonostante che questi abbiano le lisine nel siero, l'A. ammette che nei sani la reazione non c'è, perchè mancano le lisine capaci di sciogliere la tubercolina, e nei tubercolosi non reagenti poi, la tubercolina iniettata verrebbe disciolta nel sito dell'iniezione, e il suo veleno verrebbe legato subito, *in situ*, dai ricettori del connettivo, legame questo che impedirebbe al veleno di arrivare ai centri vitali e dare la reazione.

Ora questa proprietà del connettivo di legare l'endotossina *in situ*, si svilupperebbe ad un certo stadio nei tubercolosi, quando cioè non solo il focolaio tubercolare, ma tutte le cellule dell'organismo hanno acquistato la sensibilità verso la tubercolina.

L'assenza di sensibilità dei tubercolosi trattati, sarebbe, secondo il concetto dell'autore, una pseudoimmunità, il veleno cioè sarebbe trattenuto nel luogo della iniezione.

Il Wolff-Eisner dice che la sua teoria spiega bene perchè un'animale insensibile alla tubercolina, come la cavia, è invece così ricettivo all'infezione tubercolare; in questo animale mancano le lisine e perciò i bacilli viventi possono pullulare bene nel suo organismo.

Vediamo ora se questa teoria spiega tutti i fatti osservati nella reazione congiuntivale.

La teoria stessa è fondata dall'autore su due argomenti principali: quello che la tubercolina non produce, iniettata nell'uomo o nell'animale, un'antitossina, per cui non può considerarsi come una tossina, ma come un veleno complesso, che avrebbe bisogno di esser disciolto prima di poter agire; e quello che essa non produce mai reazione nell'individuo sano, neanche se l'iniezione vien ripetuta, cioè non può produrre una sensibilizzazione nell'individuo sano.

Quanto al primo argomento, non tutti gli autori convengono col Wolff-Eisner sull'impossibilità di dimostrare un'antitossina tubercolare: ed es., questa è ammessa dallo Spengler, dalla scuola di Maragliano, ecc.

Inoltre parecchi autori han dimostrato la possibilità di ottenere, mediante *immunproteidine* — estratte secondo il metodo di Lustig — delle antiendotossine; ad es., il Besredka ha ottenuto recentemente un'antitossina per la peste, il tifo, il colera.

D'altronde, pure ammesso che la tubercolina nell'organismo agisca perchè le lisine liberano da esse l'endotossina, non si comprende perchè l'organismo non debba poter difendersi contro questa endotossina, formando un antiendotossina.

Il Wolff-Eisner nega valore a tutte le ricerche da noi soprariferite, tendenti a dimostrare l'esistenza, nel siero di certi tubercolosi, di sostanze atte a legare ed inattivare la tubercolina. Inoltre si è obbiettato a Wolff Eisner che si comprende come l'organismo si difenda contro i bacilli di Koch mediante le batteriolisine, le quali raggiungono lo scopo di annientare la vita dei batteri: la lotta dell'organismo è in tal caso efficace; ma la lotta stessa non si comprende più, se il risultato di essa dovesse esser quello di sviluppare dai batteri digeriti dei veleni potenti, cioè le endotossine, veleni a cui appunto si dovrebbero, secondo il Wolff-Eisner, i sintomi della malattia (febbre, sudori, ecc.).

Il Wolff-Eisner risponde a quest'obbiezione dicendo, che le batteriolisine raggiungono lo scopo di limitare la pullulazione dei germi, distruggendone una notevole quantità. Ma si può osservare che questa distruzione per sè stessa riescirebbe dannosa, determinando la fuoriuscita dei veleni prima racchiusi nel corpo dei batteri. Il Wolff-Eisner fa passare in seconda linea, nella spiegazione della reazione, l'azione delle endotossine, liberate dai batteri mediante la lisi, sull'organismo: egli fa, in questa seconda azione, intervenire la sensibilità individuale. Ora in che sta questa sensibilità? in che modo queste endotossine si legano ai ricettori fissi delle cellule? e perchè esse determinano l'ipersensibilità anzichè l'immunità? per qual ragione non conducono al distacco dei ricettori e alla comparsa in circolo di antiendotossine, la cui esistenza, secondo l'autore, non è dimostrabile nel siero dei tubercolosi?

Tutte queste questioni che noi crediamo abbraccino veramente il meccanismo intimo dell'ipersensibilità, passano in seconda linea, nella teoria di Wolff-Eisner, rispetto alla presenza e al meccanismo d'azione delle batteriolisine, nei tubercolosi.

Vediamo come si spiega la reazione congiuntivale, nei tubercolosi, con questa teoria.

La tubercolina troverebbe nel siero, che bagna gli elementi congiuntivali, le lisine che la disciolgono, liberano l'endotossina e questa si fissa, allora, e agisce sugli elementi congiuntivali. Ma nei tubercolosi, che non reagiscono, esistono pure, secondo l'A., le lisine: come è che non avviene la reazione? Il Wolff-Eisner dice che l'insensibilità alla tubercolina (iniettata sotto cute) deriva dal fatto che, nel sito in cui s'introduce la tubercolina, questa (o meglio l'endotossina da essa liberata) viene legata dai ricettori del connettivo, il quale, in questi malati, ha acquistato appunto la proprietà di formare ricettori come li formano le cellule del focolaio tubercolare: per tale legame la tubercolina vien trattenuta, e non arriva nè

al focolaio, nè ai tessuti d'importanza vitale, e la reazione generale manca. Ora come applicare questo concetto alla mancanza della reazione locale congiuntivale? Se nello stesso malato in cui mancano insieme la reazione generale e la congiuntivale, valesse per quest'ultima lo stesso meccanismo fisiopatologico che vale per la mancanza della prima, si dovrebbe ammettere che gli stessi ricettori cellulari, i quali, nel focolaio dell'iniezione ipodermica, producono fissazione dell'endotossina tubercolare (e perciò reazione positiva locale e impedimento della reazione generale) nella congiuntiva producono assenza della reazione, in altri termini i ricettori della congiuntiva dovrebbero, nel tubercoloso divenuto insensibile alla tubercolina, legare anch'essi, come fanno i ricettori del connettivo, la tubercolina, il che però condurrebbe a una reazione congiuntivale positiva, non ad una negativa.

E veniamo all'altro presupposto del Wolff Eisner, che la tubercolina non può nè agire sull'individuo sano, perchè questo non possiede lisine, nè sensibilizzare un individuo sano per iniezioni ripetute. L'autore nega valore a tutte le ricerche, da noi pure eseguite, di sensibilizzazione della congiuntiva sana alla tubercolina, dicendo che in questi casi non si tratta d'individui realmente immuni da tubercolosi ma d'individui che sono venuti già in contatto col bacillo una volta, e sono cioè portatori di tubercolosi inattiva o guarita. Infatti, egli dice, nel maggior numero dei neonati, i quali non presentano spesso all'autopsia traccia di tubercolosi, la sensibilizzazione non si riesce a produrre: anche nei bambini il numero dei non sensibilizzabili è forte; pure nel 20 % degli adulti non si verifica la sensibilizzazione. L'A. si appoggia anche sulle esperienze di Hamburger, che non è riuscito a sensibilizzare gli individui sani colle iniezioni ripetute di tubercolina (*).

L'individuo assolutamente sano non reagisce, secondo Wolff-Eisner, alla tubercolina, perchè gli mancano le lisine necessarie per sciogliere questa.

Infatti, egli dice, se noi pratichiamo comparativamente la cutireazione in individui sani con tre derivati dei bacilli tubercolari, e cioè con una soluzione al 25 % di *Alttuberculin* (Ruete-Enoch) con un'emulsione all'1 % di bacilli, i quali son disciolti meccanicamente mediante triturazione, e con un'emulsione a ¼ % di bacilli morti, ma intatti, vediamo che solo all'emulsione di bacilli meccanicamente disciolti reagiscono anche i sani, sebbene debolmente, perchè, in questo caso, i bacilli non hanno bisogno di lisine per agire, come nel caso dell'*Alttuberculin* (fatta di frammenti batterici) e nel caso dell'emulsione di bacilli intatti.

Quest'osservazione spiegherebbe, secondo l'autore, perchè i sani possono reagire a certe dosi forti di tubercolina: si può pensare che in questa, accanto alla sostanza dei corpi batterici non disciolta, v'è una certa quantità di sostanza disciolta, la quale agisce. In tal modo l'autore viene ad ammettere che la tubercolina può agire, sebbene a dosi assai più forti, anche nei sani.

(*) Il fatto che un certo numero d'individui sani, sia pure in massima parte bambini, non si sensibilizzano verso la tubercolina, si ritrova anche nei fenomeni d'anafilassi umana e sperimentale (malattia da siero) che hanno tanta analogia colle reazioni di sensibilizzazione tubercolinica. Il fatto adunque non è nuovo, e non merita una spiegazione a parte, a proposito dell'azione della tubercolina.

Ma un'obbiezione, che l'autore si rivolge da sè, è la seguente: come possiamo ammettere — egli dice — che i sani reagiscono all'emulsione di bacilli meccanicamente disciolti, se è necessaria la preesistenza nell'organismo di lisine, perchè una albumina estranea disciolta, ad es., quella del siero, produca una reazione?

L'autore allora ricorre all'ipotesi *della possibile esistenza spontanea, nell'organismo sano*, di lisine, verso tutta una serie di sostanze albuminoidi, lisine formatesi anche senza precedente trattamento con queste sostanze. Si potrebbe così pensare, dice l'autore, che anche nel sano possono esserci alcune lisine sufficienti « per permettere di agire all'albumina dei bacilli tubercolari, meccanicamente disciolta, mentre tali lisine sono insufficienti verso i frammenti batterici acidoresistenti e difficilmente dissolvibili contenuti nella tubercolina, o verso i bacilli intatti ».

Si tratterebbe dunque, secondo l'autore, di un differente potere litico nel sano, rispetto al tubercoloso, e anche in questi il potere litico potrebbe essere differente, secondo la quantità o qualità delle lisine.

Ma con questi concetti è chiaro che il Wolff-Eisner viene a riconoscere che tra il sano e il tubercoloso non esiste quella barriera insormontabile come la sua teoria delle lisine fa ritenere: si tratta di differenza di grado, non di qualità, e anche noi abbiamo sopra ammesso, d'accordo in ciò col Cohn, che tra il sano che non reagisce, se non a forti dosi di tubercolina, e il tubercoloso che reagisce solo dopo ripetute iniezioni, non v'è che una scala di sensibilità alla tubercolina. Se non che, mentre per noi è questa sensibilità che domina, col suo meccanismo di produzione, tutta la reazione, importanza questa che non diminuirebbe punto, se pure fosse dimostrata, la necessità dell'esistenza di lisine nell'organismo perchè la tubercolina riesca attiva, per il Wolff-Eisner al contrario, questa differente sensibilità dei sani e dei tubercolosi per la tubercolina, reggerebbe solo l'intensità della reazione. In che modo poi possa spiegarsi che un tubercoloso non reagisce a una 1ª istillazione congiuntivale di tubercolina, ma reagisce alla 2ª o alla 3ª, pur possedendo delle lisine, la teoria dell'autore non spiega: egli dice che in questo caso si verifica quello che si verifica per ripetute iniezioni di albumine estranee, cioè l'ipersensibilità.

Se non che, si deve rilevare che lo stesso Wolff-Eisner afferma che la tubercolina, da questo punto di vista, non si comporta come le albumine eterogenee, le quali possono sensibilizzare i sani. Allora come spiegare la sensibilizzazione artificiale della congiuntiva dei tubercolosi?

Come si vede da quello che abbiamo detto, la teoria di Wolff-Eisner, se può spiegare, fino a un certo punto, la reazione generale alla tubercolina, non spiega in modo sufficiente la reazione locale congiuntivale (*).

(*) Recentemente Arthus, a proposito del meccanismo dell'anafilassi, ha riferito che l'iniezione di siero nell'animale produce i fenomeni tossici, non solo se segue ad una iniezione precedente di siero stesso, ma anche di proteosi: cioè anche sostanze che non hanno bisogno di lisine per esser disciolte, come le albumine, possono creare lo stato anafilattico: questo fatto è contrario alla teoria litica di Wolff-Eisner sul meccanismo dell'ipersensibilità alle albumine eterogenee e alle proteine batteriche.

L'altra dottrina, oggi molto nota, sul meccanismo della reazione tubercolinica, è quella di von Pirket, il quale fa rientrare la reazione stessa tra i fenomeni di *allergia*, ossia di quella speciale modificazione dell'organismo che si verifica in alcune infezioni (tifo, vaccino, varicella, ecc.), e in alcune intossicazioni (malattie da siero) e che consisterebbe in ciò, che l'organismo il quale è venuto una prima volta in contatto con una tossina, reagisce la seconda volta alla medesima in modo diverso, cioè con una reazione molto più intensa e molto più pronta (*beschleunigte Reaktion*): modificazione questa dovuta alla più pronta e più intensa formazione di anticorpi (*vitale Antikörperreaktion*) da parte degli elementi cellulari toccati la prima volta dalla tossina. La reazione stessa sarebbe dovuta all'incontro della tossina, che s'inietta la seconda volta con questi *anticorpi della reazione vitale*, sulla cui natura l'autore non si pronunzia, ma che non sembrano aver che fare nè colle agglutinine, nè colle lisine, nè colle sostanze capaci di fissare il complemento. In tal modo il von Pirket spiega la malattia da siero, l'anafilassi del Richet, e le reazioni tubercoliniche. Tutti questi fenomeni rientrerebbero nel concetto dell'allergia. Come si vede questa non è altro che l'ipersensibilità del Wolff-Eisner, l'anafilassi del Richet. Anche per von Pirket dunque è necessaria la formazione, nel tubercoloso, di anticorpi liberi nel siero, formazione che avverrebbe in modo pronto e rapido, sotto l'influenza della tubercolina, perchè la reazione alla tubercolina stessa si verifichi.

Potremmo dunque anche per essa ripetere alcune obbiezioni fatte, a proposito delle dottrine di Wassermann e Bruck, e di Wolff-Eisner, per dimostrare che la presenza di anticorpi liberi nel siero non può spiegare una reazione esclusivamente locale, come la reazione congiuntivale, anche se si ammette una formazione locale di tali anticorpi.

Conclusioni.

Per concludere sul meccanismo della reazione congiuntivale alla tubercolina, diremo, che l'essenza del fenomeno è — secondo noi — da ricercarsi non già in una modificazione del siero dei tubercolosi, cioè nella presenza nel siero di *sostanze di reazione*, come ammettono tutte le teorie finora emesse sulle reazioni tubercoliniche e sull'anafilassi, ma in una modificazione cellulare (*); sono gli elementi della congiuntiva che presentano, nel tubercoloso reagente, una modificazione consistente nella presenza di un notevole numero di ricettori o catene laterali fisse, capaci di legare il veleno tubercolare: più è grande questo numero di ricettori fissi intracellulari, e maggiore è la sensibilità della congiuntiva per la tubercolina.

(*) Il Moro, il quale ha sostenuto il concetto che il meccanismo della reazione tubercolinica deve ricercarsi in una speciale irritabilità dei vasomotori, nel tubercoloso che reagisce, col qual concetto spiega la reazione tubercolinica controlaterale (nell'occhio o nella regione di cute del lato opposto a quella ove si pratica l'applicazione della tubercolina), viene così ad ammettere, anche lui, come si comprende, una modificazione istogena, e non umorale, a base della reazione positiva.

Si comprende come questa sensibilità sia più sviluppata nei periodi iniziali e nelle forme benigne e attenuate della tubercolosi, quando cioè gli elementi cellulari sono in migliori condizioni di nutrizione: è possibile anche che questa speciale reattività delle cellule alla tubercolina possa trasmettersi ereditariamente, e che vi siano perciò individui in cui essa è più spiccata che in altri.

Così si spiega forse l'intensità della reazione congiuntivale, ad esempio, nella scrofolosi, la quale, come sappiamo, è una tubercolosi attenuata forse in via ereditaria.

Ma d'altra parte si comprende pure, come questa proprietà di reagire alla tubercolina possa, come tutte le proprietà fisiologiche della cellula, affievolirsi o spegnersi del tutto, per le alterazioni nutritive prodotte dal progresso dell'infezione, o per un'altra causa intercorrente capace di compromettere la nutrizione cellulare: cosicchè, oltre ai tubercolosi che non reagiscono, per presenza, nel siero, di un numero di anticorpi liberi, notevole rispetto agli anticorpi intracellulari, potremo avere degli individui che non reagiscono, per deficiente o abolita proprietà nelle cellule, di formare ricettori atti a legare il veleno: questa insensibilità del tubercoloso alla tubercolina, che possiamo chiamare *insensibilità vera* rispetto all'altra, dovuta alla presenza d'anticorpi e che è una *falsa insensibilità*, è verosimilmente quella che si verifica nei tubercolosi cachettici o agonizzanti.

Tale insensibilità può essere anche prodotta dall'ingresso rapido in circolo di una grande quantità di veleno in questi malati: il che forse può spiegare il fatto che un tubercoloso reagente perde, da un giorno all'altro, la capacità di reagire, il che coincide ad es. con lo scoppio di una tubercolosi miliare rapidamente letale.

In questi casi sembra che l'invasione massisiva del veleno in circolo, abolisca la sensibilità cellulare, legando tutti i ricettori preesistenti nelle cellule, o paralizzando, nelle medesime, l'attività formatrice di ricettori.

In accordo con questo concetto sono le esperienze di Calmette, Breton e Petit (37), che videro, nei conigli, le piccole iniezioni di tubercolina produrre l'ipersensibilità della congiuntiva, mentre questa sensibilità non si produceva, se s'iniettavano, nelle vene, dosi di tubercolina prossime alle mortali.

Quali deduzioni diagnostiche e prognostiche possiamo ora trarre dai concetti sopra esposti sul meccanismo della reazione congiuntivale alla tubercolina?

In generale si ritiene che la reazione positiva sia assolutamente patognomonica dell'esistenza nell'organismo di un processo tubercolare: la reazione cioè sarebbe assolutamente specifica.

Noi crediamo che la reazione abbia un grande valore diagnostico, per il fatto che essa esiste sempre ed è anzi più intensa proprio nei casi di processi tubercolari latenti e iniziali, nei quali appunto ci occorre un sussidio diagnostico.

Ma la specificità è per noi da ritenersi non in senso qualitativo, ma quantitativo, nel senso cioè che è nei tubercolosi, che la sensibilità alla tubercolina è massima, mentre è minima nei non tubercolosi, pur potendo verificarsi in questi il caso eccezionale (e che non limita molto il valore diagnostico della reazione) che essa riesca positiva, per preesistenza, negli elementi della congiuntiva, di un numero

di ricettori non scarso, come normalmente, ma sufficiente per permettere alla tubercolina di fissarsi ed agire.

Si comprende come i casi di tubercolosi in cui la reazione è negativa, non scemano il valore diagnostico della reazione, perchè difficilmente abbiamo che fare, in tali casi, con tubercolosi iniziali o latenti, bensì con tubercolosi diagnosticabili con altri mezzi.

E veniamo al valore prognostico:

Secondo la maggioranza degli autori la reazione positiva autorizza a una prognosi favorevole, la reazione negativa a una prognosi infausta: e ciò perchè nel primo caso l'organismo mostra la capacità di difendersi mediante gli anticorpi (lisine del Wolff-Eisner, anticorpi della reazione vitale di von Pirket), nel secondo l'organismo ha perduto tale capacità, per cui i bacilli possono facilmente sopraffarlo.

In tesi generale, è vero che la reazione positiva si trova in malati all'inizio e in buone condizioni generali, la reazione negativa in malati avanzati o cachettici, ma noi non crediamo che si possa da ciò trarre senz'altro la prognosi ora accennata.

Vi sono dei tubercolosi non reagenti e in buone condizioni generali, o in uno stadio non molto avanzato, come vi sono dei tubercolosi che reagivano il giorno prima e che il giorno seguente perdono la reazione, ad es. per l'insorgenza di una tubercolosi miliare, quando proprio si era pronunciata su di essi una prognosi buona.

Dato il concetto da noi sostenuto, la presenza o l'assenza della reazione non può valere per una sicura prognosi: la presenza della reazione non esprime, come abbiamo visto, lo stato di difesa dell'organismo, caratterizzato da presenza di anticorpi nel siero, ma lo stato di anafilassi, d'ipersensibilità cellulare al veleno. Ora poichè è proprio questo stato d'anafilassi la condizione prima che permette al bacillo di determinare nell'organismo i suoi effetti dannosi, è naturale che esso non possa considerarsi di buon significato, se non in quanto coincide col periodo iniziale dell'infezione. Solo possiamo ammettere che il tubercoloso che non reagisce e che è in buone condizioni generali, non abbia una prognosi sfavorevole, in quanto, come già abbiamo detto, si può pensare che in esso alla fase iniziale di anafilassi, si sia sostituita quella d'immunità, dovuta alla presenza in circolo di anticorpi, e che perciò egli sia in grado di resistere all'azione del veleno tubercolare.

La prognosi più infausta naturalmente spetta a quei tubercolosi che non reagiscono per il loro stato cachettico, che ha abolito ogni reazione delle loro cellule alla tubercolina, e non già per la presenza di anticorpi nel siero: ecco perchè noi abbiamo tenuto a distinguere l'una dall'altra queste due ultime categorie di tubercolosi non reagenti.

S'intende che la prognosi differenziale, fatta in base alla reazione tubercolinica, di queste due categorie di malati, debba essere coadiuvata dalla valutazione clinica del complesso dei sintomi da essi presentati.

BIBLIOGRAFIA.

(Rimandiamo per la bibliografia completa alla monografia del WOLFF-EISNER, 2ª edizione).

1. WOLFF-EISNER. *Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität.* Zweite Auflage, Würzburg, 1909.
2. CALMETTE. Acad. des Sciences, 12 juin 1907; Presse méd. N. 49, 1907; Bulletin de l'Acad. médic., 14 janvier 1908; Deutsche mediz. Woch., n. 40, 1908.
3. SILVIO von RUCK. *Specific aids in the diagnosis and prognosis of tuberculosis.* The Americ. Journ. of. the medic. sciences, n. 445, 1909.
4. MARAGLIANO e ROMANELLI. Il Policlinico, Sez. prat., fasc. 25, 1908.
5. FRITZ LEVY. Verein für innere Med., 16, XII, 1907; Deutsche mediz. Woch., n. 3, 1908.
6. MICHELI e QUARELLI. R. Accademia med. di Torino, 29 nov. 1907.
7. S. COHN. Berlin klin. Woch., n. 47, 1909; n. 17, 1908; n. 28, 1908.
8. AUBARET et MAGNE. Journal de médic. de Bordeaux, 15 août 1907.
9. KLIENEBERGER. München. med. Woch., n. 52, 1907.
10. R. DUFOUR. Revue médic. de la Suisse romande, 20-1-1908.
11. ROSENBERG. Berlin klin. Woch., n. 4, 1908.
12. JAMAMOUKI. Wien. klin. Woch., n. 44, 1908.
13. LINÉ et DREYFUS. Soc. de Biol., 13 mars 1909.
14. QUARELLI. Accadem. di medic. di Torino, 18 giugno 1909.
15. PETIT. *Le diagnostic de la tuberculose par l'ophtalmoréaction.* Pàris, Masson, 1907.
16. BLUM. München. mediz. Woch., 14 genn. 1908.
17. MICHELI. Il Tommasi, 10 giugno 1908.
18. RICHET. Bullet. de la Soc. de Biol., 5 luglio 1902; Presse médic., n. 28, 1909.
19. ARTHUS. Soc. de Biol., 13 giugno 1903; Soc. de Biol., 1909.
20. von PIRQUET. *Uber Allergie. Ergebnisse der inneren Mediz. und Kinderheilk.* Bod. 1, 1908.
21. BESREDKA. Annales de l'Institut Pasteur, 1907, 1908, 1909.
22. BIEDL und KRAUS. Wien. klin. Woch., n. 11, 1909.
23. MAININI. München. med. Woch., n. 43, 52, 1907.
24. SCHRÖDER und KAUFMANN. München. med. Woch., 2, 1908.
25. ROMME. La Presse médic., 1909.
26. CARL SPENGLER. Deutsche mediz. Woch., 1908, n. 38.
27. WASSERMANN und BRUCK. Deutsche mediz. Woch., 1906.
28. CITRON. Berlin. klin. Woch., n. 36, 1907; Deutsche mediz. Woch., n. 8, 1908.
29. WOLFF und MÜHSAM. Deutsche mediz. Woch., n. 35, 1908.
30. BAUER. Comunicaz. all'80° Versammlung der deutsch. Naturf. in Cöln, 1908.
31. BLÜMEL und CLARUS. Medizinische Klinik, n. 50, 1907.
32. MORGENROTH. München. mediz. Woch., n. 36, 1908.
33. WASSERMANN und CITRON. Zeitschr. für Hyg. Bd. 52, 1906; Deutsche med. Woch., 1906.
34. WEIL und STRAUSS. Wien. klin. Woch., n. 29, 1908.
35. PICKERT und LÖWENSTEIN. Deutsche mediz. Woch., n. 52, 1908.
36. HAMBURGER. Wien. klin. Woch., n. 29, 1908; München. med. Woch., n. 42, 1908.
37. CALMETTE, BRETON et PETIT. Soc. de Biol., 12 ott. 1907.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI.

Intorno alla presenza del pneumococco nel secreto congiuntivale degli individui affetti da pulmonite acuta lobare.

Ricerche cliniche sperimentali ed isto-patologiche

per il prof. CARLO ALBERTO CRISPOLTI,
aiuto onorario nell'Istituto e libero docente di patologia speciale medica dimostrativa.

È risaputo oggimai come nella congiuntiva, tanto in condizioni normali che patologiche, siano contenute delle forme batteriche.

Molteplici furono gli studi eseguiti intorno a cotesto argomento: i risultati però cui i varî autori pervennero, non furono sempre concordi.

I primi che di tali ricerche s'interessarono furono Bach, Wolkowitsch, Pich, Marthen, Cirincione, Lachowicz, Blagoweschenski, Jachson, Heinesdorff, Rymowicz, ecc.

Nel 1894, Bach (1), su 27 specie diverse di germi rinvenuti nell'esame di 100 congiuntiviti, ne descrisse 13 che fino allora non erano state riconosciute.

Wolkowitsch (2) in un suo lavoro pubblicato nel 1897 sul contenuto batterico della congiuntiva, afferma che i germi nella congiuntiva normale possono essere di varie specie.

A risultati molto discordi pervennero, tra gli altri, Pich (3), Marthen (4).

Th. Axenfeld (11) fondandosi non solo sul reperto dei varî autori, ma particolarmente sopra personali ricerche viene alla conclusione che il contenuto in germi della congiuntiva normale, può variare secondo i luoghi, le circostanze esterne e le circostanze personali.

Secondo l'A. i più frequenti, diremo quasi costanti abitatori della congiuntiva sarebbero il bacillo della xerosa e lo stafilococco bianco, i quali o non sarebbero per nulla patogeni o lo sarebbero soltanto debolmente.

Fra i germi piogeni abitatori della congiuntiva normale, i più frequenti per quanto di gran lunga più rari dei germi soprannominati sarebbero i pneumococchi, che per lo più si ritroverebbero in iscarsa quantità e sarebbero di poca virulenza (per gli animali da laboratorio): gli altri piogeni (stafilococco aureo e albo) non sarebbero tanto frequenti quando faccia difetto una infiammazione delle parti circonvicine all'occhio stesso: lo streptococco piogeno sarebbe raro; rarissimi sarebbero i diplobacilli ed il bacillo dell'influenza.

Infine come reperto causale l'A. avrebbe rinvenuto colonie isolate di tutti i bacteri patogeni e saprofiti, fra cui con relativa frequenza alcuni cocchi gialli che non fluidificano la gelatina, le sarcine ed anche il bacillo sottile.

Rymowicz (10) studiando il materiale di 100 sacchi congiuntivali normali, coltivato poscia in siero glicerinato, avrebbe trovato la seguente statistica:

Bacillo della xerosa	94	volte su	100
Stafilococco albo non liquefacente	79	»	100
Pneumococco	9	»	100
Streptococco piogene	5	»	100
Diplobacillo Morax-Axenfeld	6	»	100
Stafilococco piogene aureo	6	»	100
Id. id. albo	8	»	100

Axenfeld però giustamente osserva che la percentuale di frequenza dei germi patogeni nella congiuntiva normale in cotesta statistica verrebbe ad essere abbastanza elevata; invece il loro numero sarebbe secondo l'A. molto inferiore rispetto ai bacilli della xerosa ed agli stafilococchi bianchi.

Heinesdorff, che pure ebbe ad interessarsi di cotesto argomento, avrebbe trovato la percentuale seguente:

Bacilli della xerosa	83 %
Stafilococco albo	85 %
Id. aureo	11 %
Streptococco	3 %
Pneumococco	5 %
Sarcine	1 %
Altri bacilli isolati	5 %

***

Intorno il reperto di pneumococchi nella congiuntiva normale, diede per il primo dati positivi Gasparrini (13) nel 1895.

L'autore asserisce di averli trovati e dimostrati in istato di virulenza nell'80 % delle congiuntive normali, di guisa che dovremmo ritenere che la congiuntiva a questo riguardo si comporti perfettamente come il cavo orale in cui è notorio che la maggior parte degli individui albergano pneumococchi.

Axenfeld ed Oertzen (14) che s'interessarono di cotesto argomento e controllarono le ricerche di Gasparrini, sarebbero venuti a conclusioni contrarie; infatti in una serie di osservazioni, per numero assai maggiore a quelle praticate da Gasparrini, hanno potuto dimostrare che lo pneumococco non è un abitatore della congiuntiva così frequente come il bacillo della xerosa, nella proporzione di circa l'80 % di tutti i casi come vorrebbe Gasparrini.

Axenfeld a questo riguardo fa osservare che si rendeva necessaria la esatta determinazione di tale questione con un materiale molto più vasto, perchè se quanto affermava Gasparrini fosse stato esatto, si sarebbero dovuti necessariamente cangiare del tutto i criterî circa il pericolo d'infezione, che possibile sarebbe stato, nei casi in cui lo pneumococco si fosse rinvenuto nella congiuntiva.

Axenfeld osserva che i dati letterari precedenti alla pubblicazione di Gasparrini non potevano essere utilizzati, essendosi questi servito di un metodo del tutto diverso da quello usato dagli altri autori, che consisteva nel portare dei tamponi impregnati del secreto congiuntivale direttamente sotto la cute degli animali.

Axenfeld ripetendo queste ricerche avrebbe ottenuto risultati sempre negativi; per contrario adoperando agar glicerinato su 49 casi avrebbe trovato soltanto 2 volte lo pneumococco.

Lawson (15) in numerose ed accurate ricerche fatte su 200 persone adoperando siero sanguigno, avrebbe trovato 2 volte soltanto lo pneumococco.

Rimowicz lo avrebbe trovato nella proporzione del 9 % dei casi esaminati; Heinersdorff (16) nel 5 %.

A proposito dei risultati ottenuti dai varî autori nelle indagini praticate intorno la presenza del pneumococco nella congiuntiva normale, Axenfeld opina che data la difficoltà della dimostrazione di questi pneumococchi per il loro scarso numero, non è escluso che essi in realtà si possano trovare più frequentemente di quello che realmente risulti; ed in tale ipotesi è confortato dal fatto che i pneumococchi si trovano tanto di frequente nel secreto della dacriocistite. E poichè l'infezione del sacco lacrimale in molti di cotesti casi deriva dalla congiuntiva, così l'A. è portato a credere che i pneumococchi non siano tanto rari nella congiuntiva stessa; in caso diverso converrebbe ritenere che la dacriocistite si trovi in prevalenza solo in quelle persone le quali hanno lo pneumococco nella loro congiuntiva.

I pneumococchi trovati dall'A. nella congiuntiva normale erano poco vitali e pochissimo o nulla patogeni per gli animali; cotesto fatto si spiegherebbe secondo Axenfeld da ciò, che lo pneumococco nella congiuntiva verrebbe a trovarsi in una temperatura inferiore a quella necessaria al suo *optimum* di vita, in uno stato quindi di cattiva nutrizione.

***

Per la presenza dello pneumococco nella congiuntiva normale, può insorgere una infezione di una ferita verificatasi nell'occhio stesso.

A parte le considerazioni che si potrebbero fare al riguardo, ricorderemo come lo pneumococco possa talune volte essere l'agente provocatore di certe varietà di congiuntiviti da diplococco.

Il primo ad osservarle fu Gasparrini (17, 18, 19) che le ritenne contagiose.

Non tutti gli autori però sono di cotesta opinione; così tra gli altri Axenfeld (20) opina che la contagiosità non sia costante.

Nel periodo di ascesa e nell'acme della malattia i pneumococchi sarebbero molto numerosi e si troverebbero con la loro forma tipica in cultura pura, specialmente nei pochi fiocchi di pus. Essi sarebbero spesso intracellulari, talune volte però si troverebbero anche liberi.

È utile ricordare in questo punto le caratteristiche morfologiche dello pneumococco in coteste forme di congiuntiviti.

Orbene, contrariamente a quello che si ha nello espettorato polmonare, nel secreto delle congiuntiviti diplococciche la capsula dello pneumococco è molto meno

evidente. Sebbene molti dei diplococchi possano apparire corti e rotondeggianti, tuttavia se ne ritrovano sempre di quelli tipici a forma allungata; per questa forma allungata e con l'aiuto della colorazione del Gram, essi si possono riconoscere sicuramente nel secreto e distinguere da altri diplococchi (gonococchi e stafilococchi). Tosto che l'infiammazione comincia a diminuire, i pneumococchi fino allora quasi puri nel secreto diminuiscono, mentre i bacilli della serosa e gli stafilococchi aumentano e se ne possono ritrovare in gran numero.

Capitolo I.

Dalle su esposte notizie bibliografiche appare chiaro come prima di noi nessuno si sia occupato del modo di comportarsi del pneumococco nel secreto congiuntivale degli individui affetti da pulmonite acuta lobare.

Questo nostro studio deve la sua origine ad una osservazione che potremo chiamare accidentale, praticata nel gennaio del corrente anno.

In un individuo affetto da pulmonite acuta lobare, in terza giornata di malattia, ricoverato nel 4° padiglione al Policlinico, in cui il processo morboso (osservazione I) si presentava con un complesso di sintomi che non permetteva al momento dell'ingresso del paziente all'ospedale un sicuro giudizio diagnostico, mentre le notizie anamnestiche ponevano in luce la esistenza di malattie tubercolari nel gentilizio (madre e zia materna morte per tubercolosi pulmonare), praticammo la oftalmoreazione alla tubercolina di Koch.

Orbene, in cotesto infermo, certo S... A..., di anni 14, in cui la oftalmoreazione riuscì decisamente negativa, circa tre ore dopo l'instillazione della tubercolina nel sacco lacrimale, fu preso un po' di materiale dal secreto congiuntivale, tanto nell'occhio instillato, quanto nell'altro occhio per farne dei preparati microscopici. Il materiale fu preso dalla caruncola lacrimale, per strisciamento lievissimo con un'ansa di platino convenientemente sterilizzata alla fiamma.

Colorati alcuni vetrini con l'Universal-Färbung di May Grünwald, all'esame microscopico notammo la presenza in zone isolate (tanto nel preparato ottenuto col materiale del secreto congiuntivale dell'occhio instillato come in quello dell'altro occhio), di un diplococco in cultura pura che aveva tutti i caratteri morfologici del diplococco lanceolato capsulato di Talamon-Fraenkel (pneumococco); in altre zone insieme al diplococco esistevano altre forme batteriche (bacilli e forme isolate rotondeggianti); il reperto era addirittura abbondantissimo per il diplococco.

Per stabilire con precisione se le forme diplococciche suddescritte fossero pneumococchi, avendo a nostra disposizione altri vetrini su cui avevamo disteso del materiale tolto dalla caruncola lagrimale dello stesso infermo, li colorammo con il metodo di Gram; all'esame microscopico i diplococchi surriferiti presentavano tutte le note caratteristiche del pneumococco. Notavansi numerosi diplococchi in cultura pura a zone isolate, altri insieme ad altre forme batteriche; alcuni diplococchi erano disposti a catene risultanti di tre, quattro ed anche sei elementi; i singoli individui avevano una forma allungata, lanceolata nei più, in altri simile a

quella di una fiamma di candela, le cui estremità a punta erano generalmente divergenti; la capsula bene evidente; alcune forme non avevano tutti i caratteri morfologici descritti, dappoichè apparivano un po' più corte, alcune anche leggermente rotondeggianti con la capsula meno evidente; codeste forme erano numericamente inferiori alle altre.

Si notavano pure forme isolate, rotondeggianti, numerose, delle quali alcune con un estremo allungato altre no, e bacilli della serosa piuttosto numerosi: nessun'altra forma batterica. Nel nostro infermo al quarto giorno di malattia ed in modo particolare al quinto giorno l'esame obbiettivo fece notare i sintomi clinici tutti di una pulmonite acuta lobare; l'esame dell'espettorato, comparso soltanto al quinto giorno di malattia, fece notare la presenza delle tipiche forme del diplococco di Talamon-Fräenkel.

Non ci sembra ozioso insistere fin da questo momento su questa particolarità e cioè che, al momento in cui fu preso nel nostro infermo il materiale del secreto congiuntivale, lo stato della congiuntiva tanto nell'occhio instillato di tubercolina, come nell'altro era perfettamente normale: non si notava secrezione alcuna, non esisteva traccia d'iperemia benchè minima tanto della congiuntiva palpebrale che della congiuntiva bulbare, nè della caruncola lacrimale.

***

Il reperto ottenuto in questo caso, ci spinse a praticare simile ricerca in un altro individuo affetto da pulmonite acuta lobare, di diagnosi indubbia, degente nello stesso padiglione, allo scopo di vedere se nel secreto congiuntivale si fosse rinvenuto lo pneumococco come nel primo infermo, e stabilire così se il reperto da noi ottenuto in questo si fosse dovuto considerare come un fatto costante per gli individui affetti dalla forma morbosa di cui ragioniamo, ovvero come un fatto accidentale, dipendente magari dalla instillazione della tubercolina nel sacco congiuntivale.

Anche in questo caso, come nel precedente, l'esame microscopico del secreto congiuntivale fu positivo per lo pneumococco.

Per tal modo confortati dai risultati ottenuti in cotesti infermi, allo scopo di stabilire quale significato dovesse attribuirsi alla presenza del pneumococco, con reperto piuttosto abbondante, microscopicamente dimostrabile nel secreto congiuntivale, pensammo di estendere oltre le nostre ricerche non solo negli individui affetti da pulmonite acuta lobare, ma eziandio negli individui sani ed in quelli affetti da processi morbosi svariati.

Per poter disporre di un materiale di osservazione copioso, oltre che degli ammalati della nostra clinica, ci siamo serviti di quelli gentilmente forniti dai primarî di alcuni padiglioni del Policlinico e dell'ospedale di San Giovanni.

***

La pulmonite acuta lobare o pulmonite crupale genuina, è senza dubbio la più frequente forma di infiammazione dei polmoni. Dal punto di vista etiologico, si sa come nell'uomo il pneumococco sia l'agente che più frequentemente la determina,

tanto è vero che in questa malattia lo si ritrova circa nell'80-90 % dei casi, tanto nello sputo dei polmonitici quanto nel tessuto polmonare colpito. In cotesti casi lo pneumococco per lo più si riscontra in cultura pura, mentre raramente è unito ad altri batteri (infezioni miste e secondarie).

Alcune volte l'agente provocatore di una pulmonite crupale genuina non è lo pneumococco, ma possono essere altri batteri e cioè il bacillo dell'influenza (bacillo di Pfeiffer e Bruschettini) pulmonite da influenza; lo streptococco, pulmonite streptococcica; il *bacillus pneumoniae* di Friedländer, pulmonite cruposa di Friedländer.

Siccome i sintomi clinici di coteste varie specie di pulmonite crupale possono in alcuni singolari casi non avere caratteristiche speciali per le quali sia possibile una diagnosi etiologica di certezza, così si comprende come soltanto l'indagine batteriologica possa accertare la diagnosi; ecco perchè dal punto di vista etiologico la caratteristica più importante della pulmonite crupale è il reperto batteriologico.

Ed infatti, nello sputo dei pulmonitici, nel tessuto polmonare degli individui morti di questa malattia e nei casi di maggiore gravità, eziandio nel sangue circolante, si rinvengono micrococchi lanceolati disposti due a due, forniti di una capsula, con caratteri morfologici speciali ed isolabili generalmente in cultura pura. E dappoichè questi cocchi capsulati rappresentano gli agenti delle forme più frequenti della infiammazione acuta del polmone, così vengono più comunemente denominati coll'appellativo di pneumococchi.

Da quanto abbiamo testè detto, circa l'importanza che il reperto batteriologico ha nella etiologia della pulmonite acuta lobare, si comprende agevolmente come l'esame del secreto congiuntivale, allorquando il semplice reperto microscopico è positivo per lo pneumococco, debba acquistare un certo valore singolarmente per quelle forme nelle quali non si riesce ad avere lo sputo pneumonico, come si verifica nei bambini, i quali abitualmente non espettorano ed anche negli adulti nel primo, secondo e perfino nel terzo giorno di malattia.

Nella pratica medica occorre non infrequentemente imbattersi in certe forme di pulmonite acuta, che per il loro decorso atipico o per la negatività dei fenomeni subiettivi ed obiettivi che le caratterizzano, o perchè si sviluppano in individui che precedentemente ebbero a soffrire o che soffrono malattie febbrili di altra natura, presentano non poche difficoltà per un esatto giudizio diagnostico.

Quando avvi lo sputo pneumonico l'indagine batteriologica ci permette di formulare più facilmente la diagnosi della malattia; quando però, per le ragioni su esposte, lo sputo faccia difetto, non possiamo contare molto sull'esame del sangue, risapendosi come il reperto del pneumococco nel sangue, anche nei casi di maggiore gravità, non sia un fatto costante e come possa non aversi in tutti i momenti della malattia.

In cotesti singolari casi per l'indagine batteriologica non resterebbe adunque che l'esame del tessuto polmonare; però oltre a non essere nè consigliabile, nè pratica in molti casi la ricerca del pneumococco nel tessuto polmonare nel vivo, mercè l'esame di materiale estratto dal polmone con la puntura esplorativa, in altri casi, specialmente, non si saprebbe in quale località pungere il polmone mancando i segni del processo pneumonico.

Doveva quindi riuscire di un certo interesse l'indagine batteriologica praticata nel secreto congiuntivale dei pulmonitici.

Studio cotesto che se nella maggioranza dei casi rappresenta una semplice curiosità scientifica per rispetto alla diagnosi di una pulmonite acuta lobare, in altri casi invece, per quanto assai meno frequenti, nei quali il complesso sintomatico ci richiama l'attenzione su di una affezione acuta degli organi respiratori, o per lo meno fa dubitare di essa, può esserci di ausilio, come meglio vedremo in seguito, per addivenire al giudizio diagnostico.

* * *

Prima di esporre i risultati delle nostre ricerche cliniche e sperimentali avremmo desiderato dare alcuni brevi cenni sulle note batteriologiche più importanti dello pneumococco, specialmente per quanto si riferisce alla sua morfologia, ai caratteri culturali, ecc.: per amore di brevità però omettiamo di parlarne. Ci limiteremo soltanto a ricordare rapidamente le notizie più interessanti che si riferiscono alla *azione patogena dello pneumococco per gli animali.*

I conigli ed i topi sono tra gli animali da esperimento i più recettivi alla infezione pneumococcica: al contrario i cani, le cavie, i ratti, i gatti, ecc., possono infettarsi solo difficilmente. In via generale possiamo dire che gli animali giovani sono più recettivi che gli animali adulti.

L'infezione pneumococcica che decorre in modo diverso, a seconda della virulenza e della quantità della cultura che si inocula e del modo con il quale si determina la infezione stessa, finisce con il quadro della setticemia.

La morte dell'animale, quando si introducono piccole quantità di materiale virulento, anche per via sottocutanea, avviene al più tardi in tre giorni.

Degno di nota è il fatto che allorquando la cultura è molto virulenta, nel punto d'infezione (sottocutaneo, peritoneo, pleura) non si trova alcuna dimostrabile alterazione, mentre se si adopera materiale meno virulento verificansi fenomeni infiammatori locali. Così se l'iniezione si fa nelle grandi cavità del corpo, si manifestano con la formazione di un essudato a contenuto abbondante di fibrina. Infine nei casi a decorso letale rapido si trova costantemente un tumore di milza piuttosto pronunciato.

Nel sangue ed in tutti i succhi organici si trovano numerosi diplococchi tipici circondati da capsule.

Allorquando si infettano con del materiale virulento animali poco recettivi, ovvero animali recettivi con materiale poco virulento, non si verifica mai una setticemia molto pronunciata, la morte può non avvenire o verificarsi soltanto dopo parecchi giorni; in cotesti casi nei focolai locali si ritrovano diplococchi degenerati per lo più di forma rotonda, disposti in catene allungate e malamente colorabili (1).

(1) Foà, studiando l'azione patogena dei diplococchi di provenienze diverse, scoprì l'esistenza di due varietà; alcuni di essi inoculati sotto cute nel coniglio, vi produrrebbero un edema che infiltra anche le parti circostanti ma che non è mai diffuso a tutto il connettivo sottocutaneo: l'animale viene a morte, nel sangue si

***

Come abbiamo detto nel capitolo precedente, le nostre ricerche cliniche furono praticate non solo sopra individui affetti da pulmonite acuta lobare (tanto nelle forme clinicamente tipiche quanto nelle atipiche), ma eziandio in individui affetti da processi morbosi dell'apparecchio respiratorio non pneumococcici, acuti, a decorso subacuto e cronici, infine in individui sani o quanto meno non in preda ad affezioni degli organi respiratori.

Orbene, senza esporre per esteso i risultati delle nostre indagini per ogni singolo caso appartenente a questa seconda categoria di ricerche, a quella cioè che comprende individui non affetti da pulmonite acuta lobare, possiamo così riassumere le conclusioni cui pervenimmo.

Sopra 90 individui che presentavano la congiuntiva normale, di cui 15 sani, gli altri affetti da processi morbosi svariati [bronco-pneumonite (8), bronchiti acute (12), bronchiti croniche (6), cardiopatie (5), pleuriti (9), peritoniti specifiche (7), nefriti (3), tubercolosi polmonare (12), anemia (3), malattie diverse (10)], all'esame microscopico del materiale tolto dalla congiuntiva e colorato tanto con il Löffler che con il Gram, lo pneumococco fu rinvenuto soltanto due volte, quindi nella proporzione del 2.20 per cento.

In questi due casi il reperto per lo pneumococco fu straordinariamente scarso, tanto è vero che occorreva esaminare vari vetrini per trovare in qualche campo rarissimi esemplari o isolati o riuniti al massimo in 3-4-5 diplococchi; lo pneumococco presentavasi sempre nella sua forma atipica, cioè con i due elementi rotondeggianti, o allungati e talora rigonfiati con la capsula pochissimo appariscente.

In cotesti due casi, insieme a così rare forme diplococciche, rinvenimmo qualche stafilococco, numerosi cocchi isolati o riuniti in due o tre elementi di grandezza varia ed in ogni caso sempre maggiore a quella dei singoli elementi dello pneumococco e dello stafilococco, e bacilli della xerosa in discreto numero.

In tutti gli altri casi non rinvenimmo mai lo pneumococco, rinvenimmo invece altre forme batteriche, tra le quali, in ordine di frequenza, gli stafilococchi, i bacilli della xerosa, forme isolate rotondeggianti non capsulate di varia grandezza, diplobacilli di Morax-Axenfeld (queste forme molto rare), infine in una proporzione assai inferiore lo streptococco e speciali forme bacillari sottili rarissime.

Di fronte ai risultati ottenuti circa la presenza del pneumococco nella congiuntiva di individui o sani, o affetti da processi morbosi diversi dalla pulmonite

---

rinvengono numerosi diplococchi e all'autopsia si nota edema del mediastino e congestione della milza e dei reni.

Al contrario altri stipiti inoculati per la stessa via nei conigli non produrrebbero edema nel luogo d'inoculazione: all'autopsia la milza si presenta ingrandita e dura, per la formazione di coaguli fibrinosi nei vasi sanguigni, ed i reni dimostrano gravi lesioni dei glomeruli.

Foà denominò varietà edematogena la prima, fibrinogena la seconda.

Ci piace ricordare in questo punto che cotesta importantissima distinzione ideata da Foà, ha avuto poscia numerose conferme (Marchiafava, Banti, De Blasi, Pansini).

lobare acuta, i quali, in ogni caso, giova ripeterlo, presentavano la congiuntiva normale — risultati che si avvicinano molto a quelli riferiti dalla grandissima maggioranza degli autori (Rymowicz, Axenfeld, Heinesdorff, Lawson, ecc.) mentre discordano di gran lunga con quelli citati da Gasparrini — abbiamo voluto studiare più intimamente la questione.

Pertanto praticammo sistematicamente le culture del secreto congiuntivale in 10 individui non affetti da pulmonite lobare acuta, allo scopo di stabilire se la presenza dello pneumococco nella congiuntiva normale fosse eventualmente maggiore di quello che non appaia dai risultati ottenuti con il semplice esame microscopico del secreto congiuntivale, o per meglio dire del materiale tolto dalla congiuntiva. Poscia abbiamo praticato nei conigli, e precisamente nella cavità peritoneale, inoculazioni delle culture stesse.

Si comprende infatti agevolmente come praticando le culture di questo materiale ed inoculandole poi nei conigli, si riesca più facilmente a riconoscere la presenza del pneumococco, quando esista, che non con il semplice esame microscopico del materiale tolto dalla congiuntiva.

(Il capitolo II comprende le *Osservazioni cliniche sopra ammalati affetti da polmonite acuta lobare.* Viene omesso per deficienza di spazio. Figurerà negli estratti).

Capitolo III.

In cotesta parte del nostro lavoro riferiamo le *ricerche sperimentali* ed *isto-patologiche* da noi eseguite, comprendendovi:

1° I risultati delle indagini batteriologiche praticate in 10 individui, per rispetto al contenuto batterico della congiuntiva normale, nei quali praticammo sistematicamente le culture del materiale tolto dalla congiuntiva;

2° Le esperienze praticate nei conigli nei quali fu praticata la inoculazione della cultura del materiale congiuntivale tolto da individui affetti da pulmonite acuta lobare e da individui non affetti da questa malattia.

3° Infine i risultati delle indagini isto-patologiche praticate sulle ghiandole lacrimali di individui morti per pulmonite acuta lobare.

1° gruppo dei casi clinici.

Osservazione I. — P... F... di anni 40. Anemia. 5 maggio 1909, ore 10.

L'esame microscopico del secreto congiuntivale è negativo per la ricerca dello pneumococco; vari cocchi isolati o riuniti in due o più elementi bene colorati, resistenti al Gram.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva (caruncola) dell'occhio destro e sinistro.

Non si ha sviluppo delle colonie tipiche dello pneumococco anche all'8°-10° giorno della seminagione. L'esame microscopico delle colonie emulsionate dà i seguenti risultati:

a) Colorazione con il Löffler. Stafilococchi numerosissimi, qualche forma diplococcica, non avente i caratteri del pneumococco; rare forme bacillari sottili, spesso riunite in due elementi; numerose forme isolate (o riunite in due o più elementi) rotondeggianti, non provviste di capsula;

b) Colorazione col Gram. Stafilococchi numerosissimi; numerosi cocchi isolati o riuniti in due o più elementi, la grandezza dei quali è maggiore di quella dei singoli elementi dello stafilococco; non si notano altre forme batteriche.

Osservazione II. — P... C..., di anni 66. Cancro del fegato, 5 maggio 1909 ore 10.

All'esame microscopico del secreto congiuntivale riesce negativa la ricerca dello pneumococco: cocchi piuttosto numerosi, isolati o riuniti in due o più elementi, alcuni cocchi appaiono di grandezza maggiore, qualche raro bacillo della xerosa.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva (caruncola) dell'occhio sinistro e destro.

Non si nota lo sviluppo delle colonie tipiche dello pneumococco; invece si notano numerose colonie, il cui sviluppo è più rigoglioso in alcune provette, con i caratteri delle colonie stafilococciche. L'esame microscopico dà i risultati seguenti:

a) Colorazione con il Löffler. Stafilococchi copiosi; varî cocchi isolati o riuniti in due o più elementi; alcuni cocchi hanno una grandezza maggiore dei singoli elementi degli stafilococchi; bacilli della xerosa scarsi;

b) Colorazione col Gram. Reperto come per il Löffler.

Osservazione III. — G... I..., di anni 11. Peritonite tubercolare, 10 maggio 1909, ore 10.

L'esame microscopico del secreto congiuntivale riesce negativo per lo pneumococco; si nota qualche rara forma isolata rotondeggiante.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva (caruncola) dell'occhio destro e sinistro.

L'esame microscopico di esse dà i risultati seguenti:

a) Colorazione con il Löffler. Stafilococchi numerosissimi; qualche rara forma isolata o riunita in due o più elementi; non si notano altre forme batteriche;

b) Colorazione col Gram. Reperto identico a quello del Löffler.

Osservazione IV. — C... M..., di anni 23. Gastro-enterite acuta, 2 giugno 1909.

All'esame microscopico del secreto congiuntivale non si nota alcun pneumococco; qualche rara forma isolata, o riunita a due o più elementi; rarissime forme bacillari sottili resistenti al Gram alcune delle quali riunite in due elementi rari; bacilli della xerosa.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva dell'occhio destro e sinistro.

Non si nota sviluppo di colonie pneumococciche; lo sviluppo delle altre colonie è generalmente poco rigoglioso nei varî mezzi di cultura.

L'esame microscopico dà i seguenti risultati:

a) Colorazione con il Löffler. Stafilococchi copiosi, qualche forma rotondeggiante isolata o riunita in due o tre elementi; esiste qualche forma diplococcica che non ha la caratteristica del pneumococco, non è capsulata ed i singoli elementi sono di grandezza maggiore di quella dei singoli elementi degli stafilococchi; non si osservano forme bacillari;

b) Colorazione col Gram. Reperto identico a quello ottenuto per il Löffler.

Osservazione V. — L... A..., di anni 56. Malaria cronica, 2 giugno 1909.

L'esame microscopico del secreto congiuntivale è negativo per lo pneumococco; notansi invece numerosissime forme rotondeggianti alcune delle quali hanno una grandezza maggiore, isolate o riunite in due o più elementi.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva.

L'esame microscopico delle colonie in esse sviluppate dà i seguenti risultati:

a) Colorazione col Löffler. Stafilococchi numerosissimi; cocchi isolati di grandezza superiore ai singoli elementi degli stafilococchi, alcuni riuniti in due o più elementi; frequenti forme bacillari, alcune disposte a due, non capsulate; alcuni bacilli hanno una disposizione lineare (bacilli della xerosa);

b) Colorazione col Gram. Identico risultato a quello del Löffler per gli stafilococchi e le altre forme cocciche, si notano anche le forme bacillari su descritte (bacilli della xerosa).

Osservazione VI. — L... L..., di anni 29. Periostite luetica, 2 giugno 1909, ore 9 ant.

Nel secreto congiuntivale all'esame microscopico negativa la ricerca dello pneumococco; si nota qualche rara forma isolata rotondeggiante e qualche rara forma bacillare sottile, queste ultime non resistenti al Gram.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva dell'occhio destro e sinistro.

L'esame microscopico dà i seguenti risultati:

a) Colorazione col Löffler. Stafilococchi numerosissimi; cocchi numerosi di grandezza superiore a quella dei singoli elementi degli stafilococchi, isolati o riuniti in due o più elementi; rarissime forme bacillari sottili, alcune disposte a due, non capsulate; sopra varî vetrini soltanto in quattro campi microscopici si rinvennero rarissime forme diplococciche isolate o raggruppate in 2-4-6 diplococchi al massimo; i diplococchi sono contornati da una capsula sottile non molto evidente, i cui singoli elementi hanno generalmente una forma alquanto rotondeggiante, altri allungata o con estremità affilata;

b) Colorazione col Gram. Lo stesso reperto che per il Löffler, soltanto che meno numerose si notano le forme bacillari suddescritte (bacilli della xerosa);

Osservazione VII. — G... G..., di anni 40. Artrite gonococcica del ginocchio destro, 2 giugno 1909, ore 9 ½.

Negativo il reperto microscopico del secreto congiuntivale per lo pneumococco; si nota invece qualche forma isolata rotondeggiante riunita in 2-3 elementi, nessuna altra forma batterica.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva dell'occhio destro e sinistro.

L'esame microscopico dà i seguenti risultati:

a) Colorazione col Löffler. Numerosi streptococchi, meno frequenti, anzi piuttosto rari, gli stafilococchi; non si notano altre forme batteriche;

b) Colorazione col Gram. Reperto identico al Löffler.

Osservazione VIII. — Z... A..., di anni 16. Anemia, 2 giugno 1909, ore 9 ½.

All'esame microscopico del secreto congiuntivale non si notano pneumococchi qualche forma rotondeggiante isolata o riunita in 2-3 elementi, nessuna altra forma batterica.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale tolto dalla congiuntiva dell'occhio destro e sinistro.

L'esame microscopico ha dato i seguenti risultati:

a) Colorazione col Löffler. Stafilococchi numerosi, rari gli streptococchi, vari cocchi isolati; frequenti forme diplococciche le quali per altro non hanno le caratteristiche del pneumococco, infatti i singoli elementi sono tipicamente rotondeggianti, di grandezza molto maggiore di quella dei singoli elementi degli stafilococchi, non contornati da capsula; non si notano altre forme batteriche.

b) Colorazione col Gram. Reperto quasi identico al Löffler colla differenza che le forme diplococciche suddescritte sono meno frequenti e non presentano le caratteristiche del pneumococco.

Osservazione IX. — D'A... M..., di anni 33. Itterizia da probabile epatite sifilitica, 2 giugno 1909, ore 10.

Nell'esame del secreto congiuntivale non si nota alcun pneumococco; qualche rara forma rotondeggiante isolata, alcuni cocchi di grandezza maggiore uniti in 2-3 elementi, qualche forma diplococcica assai rara, che non ha i caratteri del pneumococco, non solo perchè mancante di capsula, ma perchè risultante di elementi di forma rotondeggiante di grandezza molto superiore a quella dei singoli elementi del pneumococco. Non si notano forme bacillari; qualche cellula congiuntivale.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale preso dalla congiuntiva dell'occhio destro e sinistro.

Allo esame microscopico i seguenti risultati:

a) Colorazione col Löffler. Stafilococchi numerosissimi, rari streptococchi, rari cocchi di grandezza maggiore a quella dei singoli elementi degli stafilococchi e streptococchi, isolati o riuniti in due o più elementi; le forme diplococciche assai rare e non hanno le caratteristiche del pneumococco; infatti non sono contornate da capsula, i singoli elementi sono tondeggianti e di grandezza superiore a quella degli elementi del pneumococco; nessuna forma bacillare;

b) Colorazione col Gram. Risultato identico al Löffler.

Osservazione X. — P... G... di anni 19, appendicite, 2 giugno 1909, ore 10.

All'esame microscopico del secreto congiuntivale qualche rara forma rotondeggiante: nessun'altra forma batterica.

Culture in brodo, agar semplice, agar glicerinato del materiale preso dalla congiuntiva dell'occhio destro e sinistro.

All'esame microscopico i seguenti risultati:

a) Colorazione col Löffler. Stafilococchi numerosissimi, numerosi cocchi più grandi dei singoli elementi degli stafilococchi, isolati o riuniti in due o più elementi; le forme diplococciche abbastanza numerose non hanno alcuno dei caratteri del pneumococco tanto per grandezza che per forma, non sono circondate da capsule. Non è dato scorgere altre forme batteriche;

b) Colorazione col Gram. Risultati identici a quelli descritti col Löffler.

***

Cade opportuno ricordare in questo punto che in tutti i dieci casi clinici riferiti, l'esame microscopico delle culture venne sistematicamente praticato tutti i dì fino al 10° giorno dalla seminagione del materiale tolto dalla congiuntiva.

Nella trattazione dei singoli casi, per brevità abbiamo tralasciata la descrizione dei caratteri presentati dai vari terreni di cultura nei vari momenti di osservazione dal primo al decimo giorno.

Le culture vennero costantemente tenute in termostato a 37°.

2° gruppo dei casi clinici.

Osservazione I. — B... C..., (vedi osservazione XLIII) affetta da polmonite acuta lombare destra centrale.

All'esame microscopico del materiale congiuntivale praticato in 5ª giornata di malattia fu rinvenuto lo pneumococco in cultura pura, con prevalenza delle forme tipiche, in zone isolate, in altre zone insieme ad altre forme batteriche (Bacilli della xerosa, ecc).

Il 5 maggio 1909 (nona giornata di malattia) si prende con l'ansa di platino debitamente sterilizzata alla fiamma, un po' di materiale dalla caruncola lacrimale dell'occhio destro; la congiuntiva si presenta di aspetto normale. Si fanno seminagioni in *brodo, agar semplice, agar glicerinato :* le provette si mettono in termostato alle 9.30.

6 maggio ore 16. Nelle due provette contenenti brodo si nota un lievissimo intorbidamento del liquido; nel fondo della provetta notasi un sedimento assai scarso, di aspetto bianchiccio finamente granuloso. Agitando il liquido il lieve intorbidamento si fa più manifesto e appaiono leggerissimi filamenti sospesi.

L'esame microscopico del brodo, fa notare la presenza di numerosi pneumococchi nella loro forma tipica con la capsula bene evidente, si notano delle vere catene diplococciche mentre sono più rari i diplococchi isolati; si nota ancora la presenza di stafilococchi numericamente inferiori alle forme diplococciche, bacilli della xerosa non molto numerosi.

Culture in agar, ore 16 del 6 maggio. Tanto nelle culture in agar semplice, che in quelle di agar glicerinato, si nota la presenza di superficiali colonie nella grande maggioranza assai piccole, multiformi, rotondeggianti; 24 ore dopo circa le

colonie appaiono più numerose, sono piccole, rotondeggianti, di aspetto granuloso, alquanto trasparenti. In mezzo a queste se ne trovano alcune, però rare, di grandezza maggiore che non appaiono trasparenti. Degno di nota è che la trasparenza è maggiore nelle colonie sviluppate sull'agar glicerinato; quivi alcune hanno un aspetto grigio-chiaro. Le colonie nell'agar glicerinato sono assai più numerose che nell'agar semplice. L'esame microscopico delle colonie emulsionate fa notare la presenza di numerosissimi pneumococchi, la maggior parte disposti a guisa di catene diplococciche insieme a tipiche forme stafilococciche meno numerose del pneumococchi: bacilli della xerosa piuttosto numerosi.

Alle ore 16.15 del 6 maggio si iniettano nella cavità peritoneale di un coniglio, del peso di kgr. 1.065, 2 cmc. di una delle due culture in brodo di cui sopra parlammo.

Il coniglio si ritrova morto nelle prime ore del mattino seguente (ore 7 del 7 maggio). Alle ore 10 circa si pratica l'autopsia: il peritoneo appare liscio, nel punto di inoculazione non si nota nè iperemia nè edema; la milza si presenta alquanto ingrandita.

Aperta la cavità ventricolare destra del cuore, coll'ansa di platino debitamente sterilizzata si *fanno seminagioni di sangue contenuto in essa in due tubetti di agar glicerinato*, che si pongono in termostato alle ore 11 circa dello stesso giorno.

Contemporaneamente col sangue del ventricolo destro si fanno dei preparati per strisciamento; l'esame microscopico di essi fa notare la presenza di numerosissimi diplococchi in cultura pura, nella loro caratteristica forma tipica con la capsula bene evidente (pneumococchi).

Alle ore 16 dell'8 maggio, l'esame delle provette di agar glicerinato tenute in termostato per circa 29 ore fa notare la presenza di numerose colonie in superficie, puntiformi, rotondeggianti, di aspetto lucente, quasi trasparenti.

Il dì seguente (9 maggio) alle ore 9 le colonie appaiono assai più numerose ed alquanto più grandi. L'esame microscopico delle colonie emulsionate fa notare la presenza dello pneumococco in cultura pura; il reperto è abbondantissimo.

Caso II. — G... I... (vedi osservazione XLIV) affetto da polmonite acuta lobare destra.

All'esame microscopico del secreto congiuntivale in 2ª giornata di malattia rinvenimmo lo pneumococco in cultura pura (con prevalenza delle forme tipiche) in zone isolate; in altre zone insieme ad altre forme batteriche (bacillo della xerosa, ecc.).

Il 5 maggio 1909 (5ª giornata di malattia) con il solito metodo, preso del materiale in corrispondenza della caruncola lagrimale dell'occhio destro si fanno seminagioni *in brodo, agar semplice, agar glicerinato:* le provette si mettono in termostato alle ore 9.30.

Culture in brodo. — Circa 30 ore dopo (ore 16 del 6 maggio) da che le provette sono state in termostato, notasi un lievissimo intorbidamento; leggerissimo sedimento di aspetto bianchiccio, non abbondante, granuloso in fondo alla provetta; agitando il liquido si nota un maggiore intorbidamento e la comparsa di qualche tenue filamento sospeso. L'esame microscopico del brodo mette in evidenza numerosissimi pneumococchi che hanno una forma tipica con la capsula bene evidente: numerose catene diplococciche, sono più rari i diplococchi isolati.

Si notano anche stafilococchi, però non abbondanti, e bacilli della xerosa.

L'esame microscopico del brodo praticato 24 ore più tardi fa apprezzare più numerose le forme stafilococciche.

Culture in agar. — Tanto in quelle in agar semplice che nelle culture in agar glicerinato notasi la presenza di numerose superficiali, puntiformi colonie, di aspetto rotondeggiante sino dal primo giorno seguente a quello in cui si effettuò la seminagione; circa 54 ore da questa, le colonie appaiono ancora più numerose, rotondeggianti, piccole, di aspetto granuloso, alquanto trasparenti; in mezzo ad esse notasi qualche colonia più grande non trasparente.

Il numero delle colonie, la trasparenza di esse, è maggiore nell'agar glicerinato.

All'esame microscopico delle colonie emulsionate si notano numerosissimi diploccochi (pneumococchi) nella massima parte disposti a guisa di catene diplococciche i cui singoli diplococchi hanno la caratteristica forma, con la capsula bene evidente; si notano anche vari stafilococchi, numericamente però assai inferiori ai pneumococchi e bacilli della xerosa.

Caso III. — S... L... di anni 55 (vedi osservazione XLV) affetta da pulmonite acuta lobare sinistra. Nel secreto congiuntivale esaminato in quinta giornata di malattia si rinvengono numerosissimi diplococchi in zone isolate in cultura pura: in altre zone insieme ad altre forme batteriche (bacillo della xerosa).

Alle ore 9 di questo giorno, con il solito procedimento si prende del materiale dalla caruncola lagrimale dell'occhio destro e sinistro, si fanno seminagioni in brodo, agar semplice, agar glicerinato; le provette si mettono in termostato alle ore 9.30.

Culture in brodo. — Circa 30 ore dopo la seminagione, il brodo presentasi lievemente torbido, con lievissimo sedimento in fondo la provetta finamente granuloso: agitando il liquido si notano esili filamenti sospesi. L'esame microscopico del brodo fa notare numerosissimi diplococchi (pneumococchi) nella loro forma tipica, con le capsule bene evidenti, nella maggior parte disposti a guisa di catene diplococciche: si nota eziandio la presenza di stafilococchi però non molto numerosi e bacilli della xerosa.

Culture in agar. — Dopo circa 30 ore della seminagione si apprezzano colonie superficiali molto piccole, quasi puntiformi, rotondeggianti, non molto numerose: 24 ore più tardi lo sviluppo delle colonie è più rigoglioso; esse pur essendo piccole appaiono leggermente più grandi, rotondeggianti, di aspetto granuloso, alquanto trasparenti. Tra queste colonie ve ne sono alcune alquanto più grandi, di aspetto grigio-chiaro non trasparenti.

L'esame microscopico fa notare la presenza di numerosissimi pneumococchi nella loro forma tipica, colla capsula bene evidente, insieme a stafilococchi, però non molto numerosi, e bacilli della xerosa.

Caso IV. — P... F..., di anni 40, affetta da anemia.

Nell'esame microscopico del secreto congiuntivale (vedi osservazione I, capitolo 3°, 1° gruppo casi clinici) praticato il 5 maggio 1909, non si rinvengono pneumococchi: soltanto si apprezzano qua e là nei vari campi microscopici, vari cocchi isolati o riuniti in due o più elementi bene colorati, resistenti al Gram.

Alle ore 10 circa di detto giorno, con lo stesso procedimento, tolto del materiale dall'occhio destro e sinistro, si fanno seminagioni *in brodo, agar semplice, agar glicerinato*; in esse, come dicemmo in altra parte di questo lavoro, non si nota lo sviluppo delle colonie caratteristiche dello pneumococco: anche l'esame microscopico del materiale tolto tanto dal brodo che dall'agar semplice e glicerinato, praticato su vasta scala con molti preparati, riesce negativo per il pneumococco, mentre si nota la presenza di numerosissimi stafilococchi e di varie forme bacillari però non molto frequenti, disposte alcune a due (diplobacilli), non provviste di capsula, altre isolate ed anche queste non provviste di capsula. Sì le une che le altre appaiono anche nei preparati colorati col metodo di Gram (bacilli della xerosa e di Morax-Axenfeld).

Alle ore 10 del giorno 7 maggio, cioè circa 48 ore dopo la seminagione delle culture, si iniettano 2 cmc. di brodo (di cui sopra parlammo) nella cavità peritoneale di un coniglio del peso di kg. 1.180. L'animale sopravvive per molti giorni senza presentare alcun fatto degno di nota. Si è potuto seguire in tali condizioni per circa un mese.

E' degno di nota che l'esame microscopico delle varie culture praticato sistematicamente fino al decimo giorno della seminagione fu sempre decisamente negativo per lo pneumococco, mentre fece notare il solito reperto, di cui sopra, per gli stafilococchi abbondantissimo, scarso per le forme bacillari sopra descritte.

Caso V. — P... C..., di anni 66, affetta da cancro del fegato.

Il 5 maggio 1909 alle ore 10 circa si toglie del materiale, usando il solito procedimento, dalla caruncola lagrimale dell'occhio destro e sinistro. Si fanno dei pre-

parati su vetrini per l'esame microscopico, e le solite seminagini *in brodo, agar semplice, agar glicerinato* (vedi II osservazione, capitolo III, 1° gruppo dei casi clinici).

All'esame microscopico dei vari preparati riesce negativa la ricerca dello pneumococco, si notano invece scarsi cocchi spesso riuniti in due o più elementi, bene colorati, resistenti al Gram: alcuni cocchi appaiono più grandi delle forme su riferite: qualche raro bacillo della xerosa.

Le culture in brodo ed in agar, come abbiamo detto altrove, rimasero decisamente sterili per lo pneumococco anche al decimo giorno dall'avvenuta seminagione del materiale congiuntivale: infatti nei numerosi preparati non si rinvenne mai lo pneumococco, mentre si notarono numerosi stafilococchi e vari cocchi isolati o riuniti in 2-3 elementi: bacilli della xerosa piuttosto scarsi.

Alle ore 10 circa del 7 maggio, perciò a 48 ore quasi di distanza dall'avvenuta seminagione del materiale congiuntivale in brodo, si iniettano di questo 2 cmc. nella cavità peritoneale di un coniglio del peso di gm. 770.

L'animale è sopravvissuto in ottime condizioni e si è potuto seguire per circa un mese, come avvenne per il coniglio precedente.

Ricerche isto-patologiche praticate sopra ghiandole lacrimali di individui morti per pulmonite lobare acuta.

OSSERVAZIONE I. — M... A..., di anni 52.

Morta il 27 marzo 1909 in ottava giornata di malattia.

Diagnosi clinica: Polmonite acuta lobare destra.

Diagnosi anatomo-patologica: Pleuro-polmonite destra.

All'esame microscopico della ghiandola lagrimale, praticato su sezioni diverse, si rinvengono pneumococchi nel lume dei canali secretori della ghiandola e propriamente nell'interno degli acini ghiandolari; il reperto è *straordinariamente scarso*: occorre esaminare vari campi microscopici per rinvenire qualche diplococco isolato o riunito in due o tre elementi al massimo.

I diplococchi hanno la capsula poco evidente, in alcuni i singoli elementi hanno la tipica forma, in altri invece sono un po' schiacciati, rotondeggianti, in altri infine hanno un aspetto allungato: tra le rarissime forme predominano quelle atipiche.

Non si rinviene alcuna alterazione nè dell'epitelio secretore, nè della membrana propria: non si nota nell'interno degli acini la presenza di leucociti nè di altre forme batteriche oltre le suddescritte.

OSSERVAZIONE II. — B... F..., di anni 60.

Morto il 9 aprile 1909 in 19ª giornata di malattia.

Diagnosi clinica: Polmonite acuta lobare sinistra; esito ritardato.

Diagnosi anatomo-patologica: Polmonite lobare sinistra.

All'esame microscopico della ghiandola lacrimale praticato su sezioni diverse, si notano pneumococchi nel lume dei canali secretori della ghiandola e propriamente nell'interno degli acini ghiandolari; il reperto è *scarsissimo*, molto più scarso che nel caso precedente. Nessun'altra forma batterica.

Sopra venticinque diversi preparati, soltanto in tre rinvenimmo forme diplococciche rare, isolate o riunite in tre, quattro, otto elementi al massimo, con prevalenza delle forme atipiche e con la capsula poco evidente.

Non si riscontra alterazione alcuna nè dell'epitelio secretore, nè della membrana propria.

Non si nota parimenti nell'interno degli acini ghiandolari la presenza di alcun leucocita.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XVII Roma, febbraio 1910 Vol. XVII-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Clinica medica generale della R. Università di Firenze

diretta dal Prof. Sen. P. Grocco

Studi sul siero di sangue dei tubercolosi e sugli essudati delle cavità sierose a mezzo della deviazione del complemento (e dell'anafilassi) (1)

per il dott. CESARE FRUGONI, aiuto.

Mi sono proposto di ricercare:

I. Se mediante l'applicazione del metodo della deviazione del complemento è possibile di chiaramente definire l'eziologia degli essudati delle cavità sierose, e più particolarmente di dimostrare la natura tubercolare di quelle pleuriti essudative apparentemente primitive a subdolo inizio ed a lento decorso che nella pratica clinica si sogliono, ed a ragione, comunemente considerare come ad eziologia bacillare, senza però che ne sia stata peranco fornita una dimostrazione diretta.

Ma evidentemente, avanti di ricercare in tal modo eventuali anticorpi o ambocettori tubercolari o sostanze bacillari negli essudati, era necessario stabilire in preliminari ricerche se il metodo di per sè dava, *sul terreno della tubercolosi*, risultati positivi ed attendibili, il che era stato da qualche AA. contestato.

Onde mi sono proposto ancora di ricercare:

II. Se o meno, in quale percentuale di casi e in quale proporzione quantitativa trovansi nel siero di sangue di tubercolosi sostanze specifiche o specificamente prodotte (sostanze batteriche disciolte, ambocettori o anticorpi tubercolari);

(1) Fu pubblicata nota preventiva (*Studien über das Blutserum der Tuberkulösen und die Exudate,* ecc.) sulla Berliner Klin. Woch. 909, n. 38.

III. Se tali sostanze o proprietà sono esclusive e cioè specifiche per l'infezione tubercolare, e quale è quindi il loro significato biologico, il loro valore pratico e l'eventuale applicabilità alla diagnosi serologica di infezione tubercolare;

IV. Se, secondo quali leggi ed in quali rapporti esse stanno con la forma morbosa, ed in conseguenza quale importanza può loro assegnarsi nelle reazioni biologiche immunitarie dell'organismo affetto e nella peculiare reattività dei tubercolosi alla tubercolina per iniezione.

Questo, molto schematicamente, lo scopo delle attuali ricerche, alle quali mi sono indotto e per la squisita sensibilità di tale mezzo di indagine (metodo Bordet-Gengou-Moreschi) e per l'interesse dei problemi affrontati. Giacchè l'esatta interpretazione eziologica dei versamenti delle cavità sierose, pleurici in ispecie, costituisce, com'è agevole intendere, un quesito di importanza clinica notevole e certo non dottrinaria soltanto; e d'altra parte solo un'esatta conoscenza delle reazioni biologiche dell'organismo affetto da tubercolosi di fronte alla speciale infezione può permetterci un'analisi precisa del meccanismo della lotta fra organismo ed agente morboso, dalla nozione della quale appunto dipende ogni nostro giudizio. Essa sola, infatti, può darci ragione dei fenomeni che l'ammalato presenta e che ne sono l'esponente e la risultante fedele, e può aiutarci — attraverso all'interpretazione di questi fattori — a favorire gli utili ed a combattere i dannosi, ed eventualmente ad approfittare di taluni a scopo diagnostico o curativo; nè parmi il caso d'indugiarmi a dimostrarlo.

Ho praticato quindi, sull'abbondante materiale fornitomi dalla nostra Clinica e dalla cortesia di Colleghi, due gruppi di sistematiche ricerche: il primo sul siero di sangue di tubercolosi in tutte le più diverse fasi di malattia e sotto vari trattamenti terapeutici (tubercolinizzati o no), usando per le ricerche di controllo siero di individui normali od ammalati delle forme più disparate, purchè non tubercolosi; il secondo su essudati pleurici e peritoneali di dimostrata o probabile natura tubercolare, eseguendo ricerche di controllo parallelamente condotte su essudati ed altra eziologia (diplococcici, ecc.) e su trasudati.

Delle une indagini e delle altre parmi utile riferire separatamente:

Ricerche sul siero di sangue di tubercolosi.

Quale sia il modo di comportarsi del siero di sangue, nei rapporti della deviazione del complemento, di fronte all'infezione tubercolare, e cioè se o meno contenga o sostanze batteriche disciolte o ambocettori tubercolari (anticorpi batterici, antitubercolina), in che percentuale, in quali proporzioni quantitative, secondo quali leggi e con che significato biologico, non ancora è definito, essendo le ricerche in proposito fino ad ora compiute, relativamente scarse e per di più discordi. Furono primi Wassermann e Bruck a porre il problema sul terreno clinico, ma già dagli stessi fondatori del metodo erano state da tempo eseguite indagini sperimentali.

Fin dal 1903 infatti Bordet e Gengou han dimostrato che, mentre cavie tubercolose da bacillo della tubercolosi umana non dànno sensibilizzatrici — e ciò venne poi confermato da Rosemblatt e da Cristian — cavie iniettate con tubercolosi aviaria, per esse poco dannosa, resistono e ben presto producono nel sangue una sensibilizzatrice ugualmente attiva di fronte a bacilli della tubercolosi aviaria e

dell'umana (siano essi, come Dembinski ha provato, vivi o morti), e riferirono ciò alla più o meno grande resistenza degli animali alla specie di bacilli. Dembinski però — pur confermando uguale comportamento per il coniglio ed il piccione, e dopo aver affermato che l'iniezione di bacilli morti, umani od aviari, non provoca sensibilizzatrici — ammette che la loro formazione sia in dipendenza della specie de' germi impiegati; fatto e deduzioni impugnate dallo stesso Gengou, che, constatate nella cavia e in minor proporzione nel coniglio, sensibilizzatrici di fronte al bacillo di Koch, anche da iniezioni di bacilli uccisi al calore, ribadisce il concetto che la facilità con la quale questi anticorpi sono ottenuti dipende sopratutto dalla specie animale impiegata. Comunque, e contrariamente a quanto Ballner, Reibmay e Schenk vogliono ammettere, pare trattarsi di sostanze diverse dalle agglutinine e precipitine, giacchè l'iniezione di tubercolina o di bacilli triturati provocherebbe (Cristian e Rosemblatt), senza che gli animali siano tubercolosi, presenza di precipitine e agglutinine, ma non di sostanze fissatrici di fronte ad emulsione bacillare, sì che dovrebbesi concludere che con la D. d. C. si riesce a mettere in evidenza un corpo prima non conosciuto e differente dalle agglutinine. Cristian e Rosenblatt in tal modo asseriscono che, perchè si riscontrino nel siero anticorpi fissatori di fronte ad antigene tubercolare, non basta che la cavia sia stata trattata con la tubercolina o sia tubercolosa, ma è necessaria la coesistenza dei due fattori. Ciò li porta ad induzioni sull'origine loro, chè — diversamente dalle agglutinine, le quali si formano, pare, dagli organi ematopoietici o ad ogni modo da cellule normali (essendo reperibili in animali sani trattati con corpi bacillari) — sarebbe invece a ritenersi che le sensibilizzatrici si formino dagli organi alterati e modificati dal processo tubercolare (vedi più avanti le ricerche loro, di Bardt, ecc.). Schenk però fa solo questione di grado, giacchè animali o solo turbercolosi o solo tubercolinizzati darebbero essi pure uno *scarso* impedimento dell'emolisi per la poca capacità del bacillo di Koch a indurre anticorpi specifici e per la peculiare struttura anatomica della lesione tubercolare opponentesi ad un largo passaggio in circolo dei prodotti formatisi *in loco*.

E infine Fedeli riscontrò anticorpi tubercolari nel latte di vacche immunizzate contro la tubercolosi e nel sangue di piccole cavie allattate da cavie state immunizzate, dopo il parto, con bacilli morti e Danielopolu e Slatineanu, da una capra gradualmente adattata fino a ricevere dosi enormi di tubercolina, ottennero un siero attivamente antitubercolinico (e cioè fortemente fissatore del complemento di fronte a tubercolina).

Ciò molto brevemente per il campo sperimentale.

In patologia umana il primo tentativo risale al 1906, allorchè Wassermann e Bruck ammisero nei *tessuti* tubercolosi la contemporanea presenza di tubercolina, e, come prodotto di reazione, di antitubercolina, avendo ottenuto: 1° fissazione dell'alessina da estratti di organi tubercolari + siero di animali precedentemente trattati con preparati bacillari tubercolari (dimostrazione di tubercolina); 2° fissazione del pari dallo stesso estratto + tubercolina (dimostrazione di antitubercolina), di fronte invece all'emolisi completa di tutti i controlli eseguiti con le singole sostanze reattive da sole e con estratti di tessuti non tubercolosi. Se non che, di fronte alla loro interpretazione — accolta da Ludke, che ne conferma i fatti, e da

Citron — e per la quale l'ottenuta inibizione dell'emolisi dall'unione estratto + tubercolina ed estratto + siero immune tubercolare sarebbe una reazione di fissazione da combinazione antigene + ambocettore, Bail, Morgenroth e Rabinowictz, Weil e Nakajama vollero invece interpretare il fenomeno come una semplice sommazione di analoghe azioni anticomplementari, osservando che già di per sè tubercolina ed estratti organici hanno discreto potere di fissazione. Secondo tale concetto, mettendo a reagire una dose di estratto e una dose di tubercolina inferiori sia pure a quelle atte a fissare da sole la alessina del siero, risulterebbe una terza dose anticomplementare per fatto di sommazione di azioni uguali e non di sostanze contrarie. Ma già Wassermann e Bruck, riconoscendo ciò, avevano cercato di evitare tale causa di errore usando dosi discretamente inferiori alle anticomplementari e avevano creduto di poter affermare il valore del reperto ottenuto per la dimostrazione di antitubercolina, dal fatto che inibizione dell'emolisi non avveniva comparativamente saggiando con la medesima tecnica uguali quantità di estratti ugualmente fatti di organi normali di animali della stessa specie a parità di potere anticomplementare, di fronte ad uguali quantità di tubercolina, tutte nell'un caso e nell'altro in corrispondenti proporzioni, ma con opposti reperti, giacchè ottennero infatti arresto dell'emolisi con organi tubercolosi ed emolisi invece con organi normali. Weil e Heijro Nakaiama si associano peraltro alle conclusioni di Morgenroth e Rabinowictz asserendo che, se si prende sia di tubercolina che di estratto organico una dose 5 volte più scarsa di quella sufficiente a legare il complemento, più non si ha azione di arresto e l'emolisi avviene, il che riferiscono alle dosi insufficienti a dare effetti di sommazione sufficienti ad assorbire l'alessina, mentre dovrebbero bastare — dicono — qualora si trattasse di reazione biologica, che ha una assai grande sensibilità.

Ma riservandomi di ritornare più avanti sulle derivatene deduzioni teoriche ad esplicazione della particolare reattività de' tubercolosi all'iniezione tubercolinica ed in riguardo all'asserita contemporanea presenza di antigene e del suo anticorpo senza la reciproca combinazione, nonchè alla natura di questa sostanza, che per ora continueremo a chiamare convenzionalmente « antitubercolina », e, lasciando per la scarsa importanza pratica le ricerche sugli estratti organici, vengo senz'altro alle indagini sul siero di sangue.

La primitiva asserzione di Wassermann e Bruck che antitubercolina si trovasse solo nel sangue dei tubercolosi precedentemente trattati con tubercolina, fu dimostrata non esatta da Citron per il primo e riconosciuta in seguito tale dagli stessi AA., il che fu poi confermato per quasi unanime consenso; può dedursene quindi non essere il trattamento tubercolinico che nel sangue di soggetti tubercolosi determina o meno la presenza di sostanze ad azione antitubercolinica. La maggior parte degli AA. che s'occuparono dell'argomento concorda nell'ammettere più o meno frequente la presenza di sostanze fissatrici della tubercolina nel siero di tubercolosi, siano o meno stati assoggettati ad iniezioni di tubercolina; queste però, secondo Citron, Ludke, Wassermann e Bruck, Leber, Engel e Bauer, ecc., eleverebbero la percentuale dei reperti positivi, mentre Weil e Strauss e Czastka asseriscono l'opposto.

Eccezione fatta pertanto dei reperti totalmente negativi di Morgenroth e Rabinowictz, che nel siero di alcuni tubercolosi trattati con tubercolina non riuscirono

a dimostrare anticorpi contro i preparati bacillari tubercolari, meritano ancora speciale menzione, come contrari al metodo, quelli di Wolff, Eisner e Ascher. Essi trovarono, è vero, e senza speciali rapporti con la cuti-ed oftalmoreazione, presenza di sostanze fissatrici del complemento di fronte alla tubercolina nella maggior parte de' tubercolosi e assenza invece ne' sani, ma ebbero altresì reperto positivo con bacilli di Koch e tubercolina usando siero di luetici, di polmonitici e di tifosi. E ritenendo di poter escludere che la reazione si dovesse in quei casi ascrivere e riferire a focolai latenti, in quanto che questi si troverebbero, secondo loro, all'incirca nel 50-80 % anche nei sani, i quali invece non dànno reazione di fissazione, concludono che le sostanze reagenti all'antigene tubercolinico non sono specifiche e non meritano — come quella che potrebbe richiamare l'idea di antitossina — la denominazione di antitubercolina.

Risultati positivi in forme di tubercolosi lenta furono ottenuti però da Citron, da Wassermann e Bruck, da Ludke (nel 72 % de' casi con previo trattamento tubercolinico, con percentuale più scarsa, e cioè del 27 %, in assenza di questo, e reperti costantemente negativi nei controlli), da Weil e Strauss (reperto di anticorpi specifici positivo quasi senza eccezione in tubercolosi), da Delille (in qualche caso anzi la sola deviazione fu positiva, dimostrandosi così più sensibile della cutireazione comparativamente saggiata), da Cohn (28 % di esiti positivi in tubercolosi col 100 % di negativi in non tubercolosi), da Wolff e Muhsam (in circa la metà dei casi e senza speciali o fissi rapporti fra contenuto in anticorpi, gravità del caso, trattamento tubercolinico e modo di reagire dell'individuo alla tubercolina sia per iniezione che per cuti- od oftalmoreazione), da Simon ed Hanns (che di fronte a fortissima percentuale in tubercolosi ebbero però reazione positiva anche in 2 sopra 21 sieri-controlli), da Leber (che, lavorando nel laboratorio di Wassermann, conclude per la specificità della reazione), da Calmette (nel 71.4 % dei tubercolosi di fronte al 7.69 in soggetti apparentemente non tubercolosi), da Wolff e Reiter (che ebbero reazione positiva nel 77 % dei casi e negativa nel 23, e che la giudicano un prezioso mezzo diagnostico che dalle loro ricerche parallelamente condotte risulta altresì a più frequente reperto della cuti- ed oftalmoreazione), e da Engel e Bauer, i quali parlano di reazione specifica, la cui intensità sarebbe pertanto in diretto rapporto proporzionale — nei casi a trattamento tubercolinico — con le dosi di sostanza attiva iniettata (1).

Fra i pochi casi di tubercolosi miliarica finora studiati, in uno Bruck, a mezzo di un siero immune tubercolare impiegato quale sostanza antigena potè dimostrare nel sangue fino dal 5° giorno di malattia, la presenza di sostanze bacillari e giungere così direttamente ad una diagnosi di natura esatta e precoce, e in niun altro modo precisabile; ed esito ugualmente fortunato ebbe Ludke in altro caso nel quale comparvero contemporaneamente ed assai presto sostanze bacillari e anti-

(1) A bozze già corrette sono sull'argomento usciti due lavori: uno di Micheli, che dichiara i risultati sicuri mai avendo ottenuta la reazione da sieri-controllo e che non avendo avuto però che il 20 % di reazioni positive conclude che il metodo possiede mediocre importanza clinico-diagnostica; ed uno di Romanelli, il quale ebbe risultati positivi nella proporzione dal 38.1 % dal sangue di tubercolosi a forma conclamata e del 28 % nei liquidi da affezioni specifiche delle varie sierose, e il quale riuscì ad aumentare tali percentuali con trattamento a scopo terapico di dosi discrete di siero antitossico e batteriolitico inattivato.

tubercolina. Risultati negativi ebbe invece in tre casi il Cohn ed in uno — come vedremo — io pure.

Ma le ricerche, secondo questo indirizzo, e cioè con l'intento di dimostrare sostanze bacillari mediante il contatto siero in esame + siero immune-tubercolare, sono state fino ad ora (eccezione fatta per i citati casi di granulia) estremamente scarse e quasi senza risultato. Bauer del resto, rilevando la difficoltà teorica della reazione, in considerazione della scarsità estrema di sostanze bacillari che, date le attuali nostre cognizioni intorno all'esiguità e rarità della batterioemia tubercolare, possiamo presumere in circolo e quindi nella frazione di centimetri cubi impiegata, ritiene doversi rinunciare alla ricerca dell' antigene tubercolare a scopo diagnostico.

Restano le ricerche eseguite — con antigene speciale — da Marmorek, ma di esse per brevità riferirò insieme ai risultati delle mie indagini.

Ricerche personali.

Ho sottoposto a ricerca il siero di sangue di *106* tubercolosi sicuramente tali (per la massima parte a forma polmonare con reperto dello sputo positivo) in tutti i più diversi stadi di malattia e delle più varie forme morbose mediche e chirurgiche, antiche e recenti, dei quali 12 (contrassegnati nella tavola con *T*) soggetti da tempo vario ad iniezioni di tubercolina, nonchè il siero di *31* ammalati di forme cliniche di *sospetta* natura tubercolare e di *84* soggetti sani od ammalati ricoverati per le più diverse malattie nelle nostre sale cliniche, ma nei quali si poteva razionalmente escludere — con quella relativa sicurezza che proviene da un'induzione clinica — ogni lesione bacillare. Mi servii del largo materiale della clinica e dell'ambulatorio, ma altresì di altro messo a mia disposizione dalla grande liberalità e cortesia di Colleghi ai quali tengo ad esprimere fin d'ora i sensi del mio animo grato (1).

Il sangue fu raccolto da una vena alla piega del gomito con comune siringa Tursini, e il siero, dopo separazione per lo più spontanea, veniva trasportato — sterilmente sempre — in provettine sterili, inattivato per ½ ora a 56°, conservato in ghiacciaia all'oscuro e usufruito al più presto in quantità pari a 0.2 cmc. per tubo. Degli ammalati furono tenute in considerazione le note cliniche e tutti i dati di qualche importanza; mi limiterò tuttavia — a scopo di brevità — ad indicarli per numero progressivo, riserbandomi di enunciare in forma conclusiva quanto

(1) Per limitarmi ai soli tubercolosi ricorderò che dal reparto « Tubercolosi » diretto dall'egregio dott. Marchioni, all'Ospedale Civile di Brescia, mi vennero forniti ben 44 sieri, che in parte personalmente raccolsi, in parte furono prelevati dal laureando signor Leidi interno della Clinica nostra; che 16 sieri ottenni dalle sale « per tubercolosi » dirette dal chiarissimo prof. Marcacci, all'Ospedale di Santa Maria Nuova in Firenze; che altri 10 mi furono raccolti dal collega di Clinica dott. Pagliai, nell'Ospedale di Empoli e molti altri ancora da altri colleghi. Ai chiarissimi dott. Marchioni di Brescia, prof. Marcacci, dott. Pagliai e al signor laureando Leidi pertanto, nonchè ai chiarissimi professori Aporti e Paladini, direttori rispettivamente degli ospedali di Brescia e di Empoli, rinnovo i più vivi ringraziamenti.

sembrami emergere dal raffronto degli esiti delle indagini istituite con le note cliniche e le altre collaterali ricerche.

Usai un sistema emolitico anti-montone impiegando, cioè come ambocettore emolitico siero immune di coniglio preparato contro i globuli rossi di montone, scomplementato ed in dose pari a tre unità emolitiche per tubo, ripetendo ad intervalli la titolazione del potere emolitico che per altro, sotto opportune condizioni (siero in fialettine chiuse alla fiamma, e tenuto al buio ed in ghiacciaia) mostrò di variare assai meno di quanto vien solitamente asserito. Il complemento (siero di cavia) e le emazie di montone (ripetutamente lavate e centrifugate e in sospensione al 5 % in soluzione fisiologica) furono sempre preparate subito prima della ricerca e volta a volta saggiate nei singoli controlli, e le dosi regolate sempre in guisa da raggiungere una massa totale per ogni tubo, a ricerca ultimata di 3 cmc. Per ogni provetta misi sempre in quest'ordine: soluzione fisiologica, siero in esame, antigene, alessina lasciando lentamente scolare i liquidi lungo la parete e poi agitando; dopo un'ora e un quarto di termostato a 37° veniva aggiunto 1 cmc. di sospensione di emazie da mezz'ora sensibilizzate a 37° con + 0.1 di ambocettore emolitico nella proporzione detta. I risultati furono ritenuti definitivi dopo 3 ore di termostato, e per quanto si sia tenuto conto solamente dei risultati molto netti, prolungai non di meno talora il periodo di osservazione per altre 12 ore di temperatura ambiente, onde agevolare talora la interpretazione dei risultati.

Per la ricerca di eventuali anticorpi tubercolari, impiegai sia la tubercolina vecchia di Koch, fornita da L. Meister di Höchst, sia sospensioni di bacilli di Koch da due ceppi, le quali ultime mi preparai facendo spesso ricerche comparative; mi servii però quasi sempre di patina bacillare da coltura di 20 giorni circa di tubercolosi umana su patata e solo di rado di bacilli tubercolari uccisi avuti da L. Meister di Höchst (che hanno l'inconveniente di essere maggiormente anticomplementari) nell'un caso e nell'altro, triturando lunghissimamente in mortaio di agata con soluzione fisiologica, fino ad emulsione omogenea opalescente che — sottoposta a breve centrifugazione onde eliminare cumuli batterici eventualmente ancora esistenti — era poi a vari titoli diluita in soluzione fisiologica fino ad ottenere tale emulsione che 0.5 cmc. equivalesse a non più del terzo della dose che da ricerche di controllo comparativamente condotte risultava di per sè antitubercolare.

Analogo procedimento usai per la tubercolina determinandone il potere di assorbimento dell'alessina che non si verificò mai a dosi inferiori a 0.12 cmc., mentre io usai come quantità fisse 0.02, 0.04, 0.06 e ciò per le ricerche pure preliminarmente condotte con un siero immune tubercolare gratuitamente e cortesemente fornitomi dalla ditta L. Meister e Brüning di Höchst, che vivamente ringrazio. Tale siero immune tubercolare io adoperai non solo quale sostanza antigena per la ricerca nei sieri in esame di eventuali sostanze o corpi batterici disciolti, ma altresì per assicurarmi della bontà del metodo di investigazione e del valore degli antigeni da me usati nella ricerca. Era logico infatti ricercare anzitutto se il contatto tubercolina + siero immune tubercolare; bacilli da patata + siero immune; bacilli morti + siero immune, dava l'inibizione dell'emolisi e nello stesso tempo se questa era ottenuta dall'unione siero immune + altri antigeni o per la sommazione bacilli + tubercolina.

E lo schema della ricerca fu il seguente:

Numero	Soluzione fisiologica	Tubercolina	Bacilli da patata	Bacilli morti	Siero immune tubercolare	Siero Marmorek	Complemento		Ambocettore emolitico	Globuli rossi 5 %	Esito dopo 3 ore
1	1.6	0.1	—	—	0.1	—	0.1	Un'ora di termostato a 37°	0.1	1.	—
2	1.7	0.05	—	—	0.05	—	0.1		0.1	1.	—
3	1.8	0.01	—	—	0.01	—	0.1		0.1	1.	—
4	1.2	—	0.5	—	0.1	—	0.1		0.1	1.	—
5	1.25	—	0.5	—	0.05	—	0.1		0.1	1.	—
6	1.3	—	0.5	—	0.01	—	0.1		0.1	1.	—
7	1.2	—	—	0.5	0.1	—	0.1		0.1	1.	—
8	1.25	—	—	0.5	0.05	—	0.1		0.1	1.	—
9	1.3	—	—	0.5	0.01	—	0.1		0.1	1.	—
10	1.4	0.1	—	—	—	0.3	0.1		0.1	1.	+ + +
11	1.45	0.05	—	—	—	0.3	0.1		0.1	1.	+ + +
12	1.25	0.05	—	—	—	0.5	0.1		0.1	1.	+ + +
13	1.	—	0.5	—	—	0.3	0.1		0.1	1.	+ + +
14	0.8	—	0.5	—	—	0.5	0.1		0.1	1.	+ + +
15	1.2	0.1	0.5	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
16	1.25	0.05	0.5	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
17	1.2	0.1	—	0.5	—	—	0.1		0.1	1.	+ +
18	1.25	0.05	—	0.5	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
19	0.8	—	0.5	0.5	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
20	1.6	0.2	—	—	—	—	0.1		0.1	1.	+
21	1.65	0.15	—	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ +
22	1.7	0.1	—	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
23	0.8	—	1.	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
24	0.8	—	—	1.	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
25	1.6	—	—	—	0.2	—	0.1		0.1	1.	+ + +
26	1.3	—	—	—	—	0.5	0.1		0.1	1.	+ + +
27	1.8	—	—	—	—	—	0.1		—	1.	—
28	1.9	—	—	—	—	—	—		0.1	1.	—

ALIMENTO MELLIN'S

VUOL DIRE

ROBUSTEZZA — VIGORE — ENERGIA — CERVELLO — NERVI — OSSA

FORZA — MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III — Re d'Italia

GUGLIELMO II — Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

---

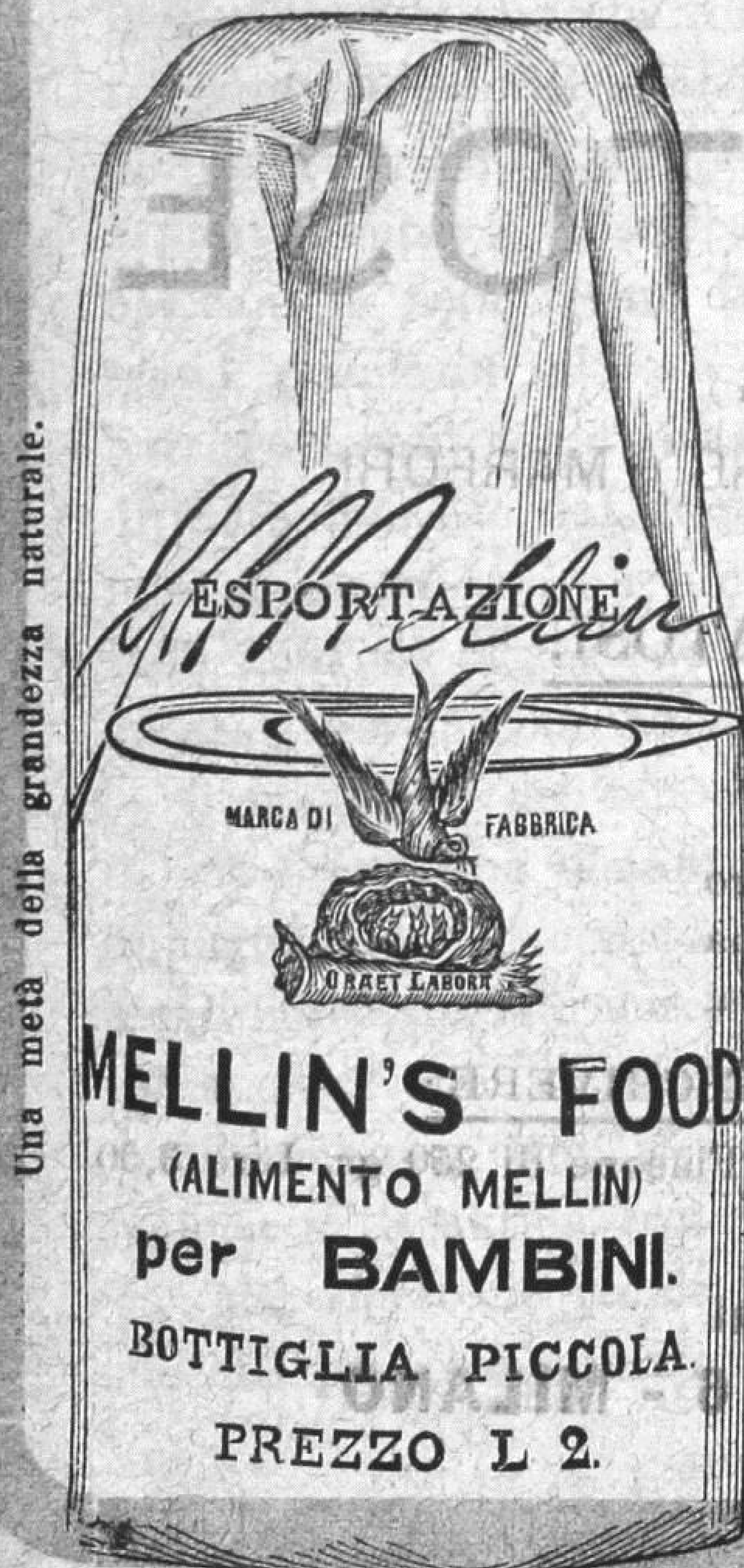
CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle *LL. MM.* l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. 2, le grandi L. 3.25. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.



VINO VIAL

CHINA

SUCCO di CARNE

LATTO-FOSFATO

di Calcio

Alimento fisiologico completo

il cui impiego

è indispensabile

agli

ANEMICI

CONVALESCENTI

DONNE

BAMBINI E VECCHI

VIAL FRÈRES, Farmacisti a LIONE

• 36 - Place Bellecour - 36 •

Deposito Generale per l'Italia, presso

CAMILLO TACCONIS

TORINO - Via S. Dalmazzo, N. 13-15 - TORINO

Lecitina "Conte,, Inalterabile

Titolata per uso ipodermico

Questa **LECITINA**, preparata con processo speciale, ha il vantaggio di mantenersi pura e inalterata per tempo indefinito. — Tali singolari prerogative la fanno necessariamente distinguere e le assicurano una preferenza assoluta sugli altri prodotti congeneri oggi in commercio. Dalla sua purezza e stabilità, **chimicamente provata**, emerge un'azione terapica complessa e sicura per modo che negli **Esaurimenti nervosi - Neurastenia - Debolezze organiche - Convulsioni - Insonnie, ecc.** si ottengono **EFFETTI MERAVIGLIOSI.**

EMILIO GAZZARINI

Agente generale per l'Italia.

STUDIO E DEPOSITO

Via Giulio Cesare Cortese a Piazza della Borsa, N. 10 - NAPOLI

In tutte le Farmacie e Drogherie

In ROMA, presso l'*Agenzia del Policlinico*, Capo le Case, 18

C. F. BOEHRINGER & SOEHNE - Mannheim-Waldhof

IODO-FERRATOSE

SOLUZIONE D'IODO-FERRATINA

a base di acido ferro albuminico di SCHMIEDEBERG e MARFORI

INDICAZIONI:

SCROFOLA, RACHITISMO, DERMATOSI,

SIFILIDE (specialmente negli intervalli della cura mercuriale)

L'Iodo-Ferratose sorpassa l'ioduro di ferro per la sua costante composizione, la sua perfetta tollerabilità e per la sua consistenza.

DOSE:

3 a 4 cucchiai da tavola al giorno (bambini la metà).

PRESCRIVERE:

Flacone di 250 gr. Lire 3,50

Per campioni e letteratura rivolgersi ai

Sig. ALBINO VILLANI, Via Aurelio Saffi, 6 - MILANO

Tutte le specialità medicinali, macchine, strumenti, ecc., annunziate sulla Copertina del *Policlinico* si vendono presso l'*Agenzia del Policlinico*, in ROMA, via Capo le Case, 18. - Sconti ai sigg. abbonati.

Risultava in tal modo provato:

I. che i bacilli e la tubercolina da me impiegati da una parte e il siero immune tubercolare di Höchst dall'altra, funzionano rispettivamente da antigene ed ambocettore;

II. che i materiali da me usati in questa ricerca sono quindi idonei agli scopi propostimi;

III. che la reazione di inibizione è assai sensibile e positiva ad assai piccole dosi;

IV. che di fronte ad eventuali risultati di inibizione nelle dosi da me in seguito impiegate non può parlarsi di semplice sommazione di azioni anticomplementari, ma deve ammettersi il compiersi di una vera reazione biologica fra sostanze ad azione contraria.

Nè — come dalla tabella risulta — con questi soli antigeni mi limitai a sperimentare. Mentre da tempo già avevo iniziate le mie ricerche, il prof. Marmorek pubblicava nelle *Presse Médicale*, 1909, un nuovo metodo, pure fondato sulla deviazione del complemento e che gli aveva dati ottimi risultati per la diagnosi sierologica di tubercolosi, svelando in circolo la presenza di tossina tubercolosa, prodotto dell'attività del bacillo di Koch. Prendendo punto di partenza dalla sua concezione sulla patogenesi della tubercolosi (*Archives Génér. de Médec.*, 1903, n. 47, 24 novembre), il prof. Marmorek pensa che i bacilli secernano una tossina differente dalla tubercolina e che è quella, non questa, che va ricercata e precisamente ricorrendo al siero antitubercoloso che è il suo anticorpo; e dovendosi supporre nel caso di un processo bacillare con risentimento sull'economia in generale, che la tossina si trovi in circolo, l'A. portò le sue indagini sul siero di sangue e sull'urina eseguendo 600 ricerche e con risultati che non avrebbero potuto essere più incoraggianti. L'emolisi infatti sarebbe stata assente in tubercolosi ad intossicazione pronunziata, temperatura elevata o cachettici, incompleta in tubercolosi con poca o punta febbre e intossicazione debole o transitoria, completa invece — oltre che nei sani — nelle forme di tubercolosi locale senza ripercussione generale con apiressia, poichè in tal caso la tossina sarebbe assente dal circolo, trattenuta dalle barriere locali, con l'esistenza di tutta una gamma intermedia di emolisi parziali dipendentemente dal grado di intossicazione. E mentre talora, mediante tale ricerca, potè diagnosticare un processo tubercolare che nulla faceva supporre, solo ben di rado notò un disaccordo con le note cliniche, sì da concludere per la bontà diagnostica del metodo che avrebbe — come quello che si compie fuori dell'organismo — il vantaggio dell'innocuità.

A brevissima distanza di tempo però i reperti del prof. Marmorek venivano impugnati — ma con tecnica non esatta — da Bauer, il quale saggiando il siero antitubercolare Marmorek di fronte al siero di sangue di 10 ammalati sicuramente tubercolosi, ebbe risultati del tutto negativi, aggiungendo: « Das konnte aber nicht wundernehmen denn wenn ich selbst reine Tuberkelbazillenderivate nahm, fand ich Keinen in Reaktion tretenden Antikörperbestand des Marmorekserums ».

Ma, ripeto, la tecnica usata da Bauer non è attendibile giacchè egli eseguì le sue che pur erano ricerche di controllo, con un antigene diverso di quello usato

da Marmorek. Dalla pubblicazione di Bauer sembra risultare infatti che egli abbia impiegato il comune siero antitubercolare Marmorek quale si trova in commercio (siero bivalente), mentre il prof. Marmorek si esprime ben diversamente: ricordato che il siero destinato al trattamento degli ammalati è sempre contemporaneamente antitubercolare e antistreptococcico « sérum double », aggiunge: « il faut se servir, pour la création, d'un sérum provenant de chevaux qui ne sont qu'antituberculeux (sérum simple) ». Ed è seguendo tale tecnica che Bergeron avrebbe avuto ottimi risultati sulle orine.

Così stando le cose, pensai rivolgermi alla cortesia del prof. Marmorek onde avere di questo siero semplice ed eseguire su larga scala ricerche; ed il professore Marmorek, al quale compio il gradito dovere di porgere i più profondi sensi di grazie per la larga liberalità dimostrata, fu sì cortese da inviarmene tosto una discreta quantità e da rinnovarne per due volte ancora altra ed abbondante spedizione. Sfortunatamente però i miei risultati sono diversi dai suoi e sì fra loro concordi che non ho creduto opportuno di esporli nelle tavole riassuntive delle esperienze, nè estenderli — come l'A. aveva fatto — alle orine. In 69 tubercolosi a tutti i più vari stadî fino ai più cachettici ed intossicati, in sani ed in ammalati di altre forme morbose, usando di siero semplice la dose indicata e quantità anche notevolmente più forti e tutte le sue norme tecniche, mai mi fu dato di osservare impedimento o comunque apprezzabile ritardo dell'emolisi, dovendosi a tal punto notare che collaterali ricerche di controllo mi mostrarono nullo il suo tenore in alessina, chè anche 0.5 di siero Marmorek non dava alcun cenno di emolisi con globuli rossi sensibilizzati. Volli ad ogni modo sottoporne una parte per mezz'ora a 56°, ma di nuovo ottenendone i risultati di prima e cioè, completa e costante emolisi non ostante avessi sottoposto a prova sieri di tubercolosi con grave stato di intossicazione e in cachessia. La conclusione è una sola e cioè, che il siero antitubercolare *semplice* di Marmorek non è atto a servire da antigene per la diagnosi serologica di tubercolosi in atto. E difatti avendolo voluto saggiare di fronte ad antigeni tubercolari (tubercolina, bacilli di Koch) e al siero immune tubercolare (che come già dissi dà invece fissazione alessinica con i detti antigeni) ebbi di nuovo tutte emolisi complete, come risulta dalla precedente tabella. Ciò prova che il siero antitubercolare semplice di Marmorek non serve per la diagnosi serologica di tubercolosi e non contiene anticorpi tubercolari *che siano svelabili col metodo della deviazione del complemento;* aggiungo tosto che non praticai alcuna ricerca col siero doppio antitubercolare e antistreptococcico quale serve per la cura di malati e, riferendoci alle memorie francesi e tedesche, con lusinghiero successo, sì che intendo di limitare il mio giudizio semplicemente a quello da me sperimentato.

E passo senz'altro all'esposizione dei risultati con la tubercolina, bacilli e siero immune. Per ogni ricerca lo schema seguìto fu il seguente, riporto ad esempio il caso del n. 4:

(1)

Numero	Soluzione fisiologica	Siero in esame	Tubercolina	Bacilli	Siero immune	Complemento	Un'ora di termostato a 37°	Ambocettore emolitico	Globuli rossi 5 %	Esito dopo 3 ore
1	1.6	0.2	0.02	—	—	0.1		0.1	1.	—
2	1.6	0.2	0.04	—	—	0.1		0.1	1.	—
3	1.6	0.2	0.06	—	—	0.1		0.1	1.	—
4	1.8	—	0.06	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
5	1.7	—	0.10	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
6	1.1	0.2	—	0.5	—	0.1		0.1	1.	—
7	1.3	—	—	0.5	—	0.1		0.1	1.	+ + +
8	1.6	0.2	—	—	0.04	0.1		0.1	1.	+ + +
9	1.6	0.2	—	—	0.06	0.1		0.1	1.	+ +
10	1.8	—	—	—	0.06	0.1		0.1	1.	+ + +
11	1.7	—	—	—	0.10	0.1		0.1	1.	+ + +
12	1.6	0.2	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
13	1.8	—	—	—	—	0.1		0.1	1.	+ + +
14	1.9	—	—	—	—	—		0.1	1.	—
15	1.8	—	—	—	—	0.1		—	1.	—

Espongo riassuntivamente i risultati (1).

Numero progressivo	CASI DI MALATTIA	Tubercolina	Bacilli	Siero immune tubercoláre	Positivo	Negativo
1	Caso 1 di Brescia, tubercolosi polmonare T	P	P	N	+	..
2	Id. 2 id. id. T	N	N	N	..	+
3	Id. 3 id. id. T	P	N	N	+	..
4	Id. 4 id. id. T	P	P	N	+	..
5	Id. 5 id. id. T	N	N	N	..	+
6	Id. 6 id. id. T	P	P	P	+	..
7	Id. 7 id. id. T	P	N	N	+	..
8	Id. 8 id. id. T	P	N	N	+	..
9	Id. 9 id. id.	N	N	N	..	+
10	Id. 10 id. id.	P	N	N	+	..
11	Id. 11 id. id. T	N	P	N	+	..
12	Id. 12 id. id. T	N	N	N	..	+
13	Id. 13 id. id. T	O	O	O	O	O
14	Id. 14 id. id. T	P	D	N	+	..
15	Id. 15 id. id.	N	N	N	..	+
16	Id. 16 id. id.	P	N	N	+	..
17	Id. 17 id. id.	N	P	N	+	..
18	Id. 18 id. id.	P	D	N	+	..
19	Id. 19 id. id.	N	N	N	..	+
20	Id. 20 id. id.	P	P	D	+	..
21	Id. 21 id. id.	N	N	N	..	+
22	Id. 22 id. id.	P	[illegible]	P	+	..
23	Id. 23 id. id.	P	N	N	+	..
24	Id. 24 id. id.	P	N	N	+	..
25	Id. 25 id. id.	N	N	N	..	+
26	Id. 26 id. id.	N	P	N	+	..
27	Id. 27 id. id.	N	N	N	..	+
28	Id. 28 id. id.	P	P	N	+	..
	Somma risultati . . .	15	9	2	18	9

(1) P = reazione positiva (non emolisi).
N = reazione negativa (emolisi).
D = reazione dubbia.
O = che il siero ha dimostrato azione anticomplementare.

Numero progressivo	CASI DI MALATTIA			Tubercolina	Bacilli	Siero immune tubercolare	Positivo	Negativo
			Riporto . . .	15	9	2	18	9
29	Caso 29 di Brescia,		tubercolosi polmonare.	N	N	N	..	+
30	Id. 30	id.	id.	P	P	N	+	..
31	Id. 31	id.	id.	O	O	O	O	O
32	Id. 32	id.	id.	P	D	N	+	..
33	Id. 33	id.	id.	N	N	N	..	+
34	Id. 34	id.	id.	P	P	P	+	..
35	Id. 35	id.	id.	P	N	N	+	..
36	Id. 36	id.	id.	P	D	N	+	..
37	Id. 37	id.	id.	N	N	N	..	+
38	Id. 38	id.	id.	N	P	N	+	..
38	Id. 39	id.	id.	P	P	N	+	..
40	Id. 40	id.	id.	D	P	N	+	..
41	Id. 41	id.	id.	N	P	N	+	..
42	Id. 42	id.	id.	N	N	N	..	+
43	Id. 43	id.	id.	P	P	N	+	..
44	Id. 44	id.	id.	P	N	N	+	..
45	Id. 1 di Empoli,		id.	P	D	N	+	..
46	Id. 2	id.	id.	N	N	N	..	+
47	Id. 3	id,	id.	N	N	N	..	+
48	Id. 4	id.	id.	D	P	N	+	..
49	Id. 5	id.	id.	P	P	N	+	..
50	Id. 6	id.	id.	N	N	N	..	+
51	Id. 7	id.	id.	N	N	N	..	+
52	Id. 8	id.	id.	P	P	N	+	..
53	Id. 9	id.	id.	P	N	N	+	..
54	Id. 10	id.	id.	N	N	N	..	+
55	Id. 1	turno prof. Marcacci, tubercolosi polmonare		P	N	N	+	..
56	Id. 2	id.	id.	P	P	P	+	..
57	Id. 3	id.	id.	P	N	N	+	..
58	Id. 4	id.	id.	P	N	N	+	..
			Somma risultati . . .	31	20	4	38	18

Numero progressivo	CASI DI MALATTIA	Tubercolina	Bacilli	Siero immune tubercolare	Positivo	Negativo
	Riporto . . .	31	20	4	38	18
59	Caso 5 turno prof. Marcacci, tubercolosi polmonare	P	P	N	+	..
60	Id. 6 id. id.	P	N	N	+	..
61	Id. 7 id. id.	P	P	N	+	..
62	Id. 8 id. id.	P	D	D	+	..
63	Id. 9 id. id.	N	N	N	..	+
64	Id. 10 id. id.	P	N	N	+	..
65	Id. 11 id. id.	O	O	O	O	O
66	Id. 12 id. id.	P	D	N	+	..
67	Id. 13 id. id.	P	N	N	+	..
68	Id. 14 id. id.	N	N	N	..	+
69	Id. 15 id. id.	P	D	N	+	..
70	Id. 16 id. id.	N	P	N	+	..
71	Adenopatia tubercolare	P	P	N	+	..
72	Pleurite tubercolare.	P	P	N	+	..
73	Id.	P	P	N	+	..
74	Id.	N	N	N	..	+
75	Tubercolosi polmonare e laringea	N	P	N	+	..
76	Tubercolosi polmonare a rapido corso. .	N	N	P	+	..
77	Polisierosite tubercolare	P	P	N	+	..
78	Adenite suppurata tubercolare	N	N	N	..	+
79	Tubercolosi polmonare	P	N	N	+	..
80	Id.	N	N	N	..	+
81	Tubercolosi miliare acuta.	N	N	N	..	+
82	Tubercolosi polmonare	P	P	N	+	..
83	Tubercolosi cerebrale e tubercolosi polmonare	P	N	N	+	..
84	Tubercolosi polmonare	N	N	N	..	+
85	Tubercolosi biapicale iniziale	N	P	N	+	..
86	Tubercolosi polmonare avanzata lenta. .	P	P	N	+	..
87	Enteroperitonite tubercolare	P	N	N	+	..
	Somma risultati . . .	48	31	5	59	25

(14)

Numero progressivo	CASI DI MALATTIA	Tubercolina	Bacilli	Siero immune tubercolare	Positivo	Negativo
	Riporto . . .	48	31	5	59	25
88	Tubercolosi polmonare	P	N	N	+	..
89	Id.	P	P	N	+	..
90	Polisierotite tubercolare.	N	N	N	..	+
91	Id.	P	N	N	+	..
92	Tubercolosi polmonare lenta	P	P	D	+	..
93	Tubercolosi polmonare rapido decorso. .	O	O	O	O	O
94	Tubercolosi polmonare bilaterale	P	N	N	+	..
	Somma totale . . .	**53**	**33**	**5**	**64**	**26**
	Tubercolosi chirurgica.					
1	Antica artrite tubercolare del ginocchio .	N	N	N	..	+
2	Id. id. . .	N	N	N	..	+
3	Artrite tubercolare del gomito	P	N	N	+	..
4	Morbo di Pott in atto	N	N	N	..	+
5	Morbo di Pott antico.	N	N	N	..	+
6	Morbo di Pott in atto con febbre. . . .	P	N	N	+	..
7	Artrite fungosa.	N	N	N	..	+
8	Tubercolosi epididimo.	P	P	N	+	..
9	Tubercolosi genitale (donna)	N	N	N	..	+
10	Carie ossea di natura tubercolare	N	N	N	..	+
11	Id. . . .	P	N	N	+	..
12	Artrite fungosa.	N	N	N	..	+
	Somma risultati . . .	**4**	**1**	..	**4**	**8**

Su 9 soggetti scrofolosi senza lesioni apparenti viscerali, in uno ottenni inibizione dell'emolisi con tubercolina e bacilli, in un altro ritardo dell'emolisi e negli altri risultato negativo.

Eseguii inoltre 84 ricerche di controllo sul siero di sangue di individui nei quali l'indagine clinica la più accurata portava ad escludere ogni processo tubercolare: essi vanno distinti in due gruppi, giacchè 10 sono soggetti ammalati di lebbra e meritano, come vedremo, di esser considerati a parte per ragioni da me del resto

già altrove pubblicate, mentre gli altri 74 comprendono promiscuamente individui in pieno stato di salute ed ammalati della più varia statistica morbosa, febbricitanti o no. Tralasciando i lebbrosi e restringendomi a considerare gli altri 74 casi, ebbi risultati negativi in tutti con il siero immune tubercolare, e in tutti, eccetto che in un caso, con la sospensione bacillare, mentre con la tubercolina ottenni esito negativo in 69 e cinque volte inibizione dell'emolisi. Di questi cinque casi, uno riguarda un professionista di costituzione un po' delicata, ma con tutte le apparenze della salute, ed uno un bambino della Clinica oculistica con cheratite parenchimatosa primitiva (reazione di Wassermann positiva — Pisani) (1), ed in questi casi non potei eseguire cuti- ed oftalmo-reazione; gli altri riguardano l'uno un vecchio con una forma di splenomegalia apparentemente negativa; l'altro una giovane donna robusta, degente in Clinica ostetrica, perchè qualche giorno prima della presa di sangue aveva abortito (Wassermann negativo); e l'ultimo una ragazza sana, ricoverata nelle nostre sale perchè affetta da una curiosa forma di nevrosi respiratoria; ed in questi tre ogni indagine collaterale (cuti- ed oftalmo-reazione anche ripetute) ed un attento esame clinico furono completamente negativi. Rileverò in tal modo fin d'ora che nessuno di questi ammalati era febbricitante o affetto da forme che potessero simulare affezioni tubercolari, e che appunto in casi di tifo, polmonite, reumatismo articolare acuto, ecc., mai ottenni reazione d'assorbimento, a meno che il soggetto non fosse anche tubercoloso. Più interessanti riuscirono i risultati col siero di lebbrosi, e che ho già esposti in una memoria fatta, con la collaborazione del dott. Pisani, a proposito delle singolari proprietà biologiche del siero degli ammalati di lebbra ed il cui studio assume un'importanza generale nella questione delle fissazioni complementari (Frugoni e Pisani. *Molteplici proprietà fissatrici del complemento in alcuni sieri e loro importanza.* Archivio per le scienze mediche, 1909). Comunque, limitandomi qui ai reperti avuti con gli antigeni tubercolari (il siero immune non diede risultati), dirò che su 10 casi di lebbra da me studiati (in un 11° non ebbi siero sufficiente per fare anche questa ricerca), e nei quali tuttavia si può escludere l'infezione tubercolare, ebbi reazione di fissazione in 8 casi con la tubercolina e in 3 con la sospensione di bacilli tubercolari.

Tali i dati.

Esaminai quindi anzitutto il siero di 94 casi di forme nettamente tubercolari, (chirurgiche escluse) per la massima parte di tubercolosi polmonare più o meno avanzata, dei quali 4 mostrarono di per sè potere complementare.

Gli altri 90 diedero in complesso: 26 reazioni negative, nella proporzione cioè del 28.88 %, e 64 positive, nella proporzione cioè del 71.12 %.

Delle 64 positive, la maggior parte fu ottenuta con la tubercolina (53 su 64, cioè nell'82.81 %), in minor numero con la sospensione bacillare (33 su 64, cioè nel 51.56 %); in scarsissima proporzione poi col siero immune tubercolare (5 su 64, cioè nel 7.80 %).

(1) Mi permetto qui di richiamare il reperto ottenuto dal dott. Pisani nella Clinica nostra, e dal quale risulta (Riv. Crit. Clin. Med., 1909) la quasi costanza della reazione di Wassermann in fanciulli ed adolescenti con cheratite parenchimatosa apparentemente idiopatica, il che costituisce la prima dimostrazione diretta della giustezza dell'induzione clinica che già da tempo aveva condotto ad ammettere in questa forma una genesi eredoluetica.

Delle 64 reazioni positive, 39 furono tali con un antigene solamente (29 con la tubercolina e 10 con la sospensione bacillare); 19 con due antigeni contemporaneamente (tubercolina e bacilli di Koch) e 4 anche col siero immune; in un caso, infine tubercolosi polmonare a rapido decorso n. 75), l'assorbimento dell'alessina si ebbe solo con quest'ultimo ed emolisi con gli altri.

I reperti furono assai più scarsi nelle forme di tubercolosi chirurgica (4 reperti positivi su 12) e quasi nulli nella scrofolosi conclamata; assai scarsi ed incerti poi (neppure ho creduto opportuno per brevità di riportarne tabelle) in casi di sospetto clinico più o meno fondato di forma tubercolare in atto.

E quanto alle ricerche di controllo (esclusione fatta pel momento pei casi di lebbra), in 5 su 74 osservazioni, e cioè nel 6.74 %, ebbi reazione positiva, pur trattandosi di soggetti nei quali sembra doversi escludere un processo tubercolare in atto.

Conseguenza prima è quindi che la reazione è discretamente frequente in tubercolosi non tubercolinizzati, allorquando in ispecie si tratti di forme conclamate ed aperte, e ciò concordemente a Kuhne ed a Ludke; che è scarsa nella tubercolosi chirurgica e notevolmente rara poi nelle forme dubbie, e che può esser altresì positiva, per quanto con percentuale ridotta in individui probabilmente immuni da tubercolosi.

Al primo quesito quindi, di portata *esclusivamente pratica*, che è doveroso affacciare, e cioè se il metodo merita a ragione di entrare nella pratica diagnostica, credo debba rispondersi piuttosto negativamente.

Infatti: 1° il metodo è indubbiamente delicato e richiede pratica e mezzi di laboratorio; 2° non dà reperto positivo costante, per quanto discretamente frequente, nemmeno nelle forme avanzate, nelle quali tuttavia non vi sarà mai il bisogno di ricorrervi e nelle quali anche una costanza di reperto non ancora avrebbe pratico valore, mentre qui la reazione è assente nel ben 28.88 % dei casi; 3° dà invece scarsi ed incerti risultati appunto in quelle forme dubbie nelle quali troverebbe la sua naturale applicazione e per l'interpretazione delle quali appunto dovrebbe esser richiesto; 4° non è infine specifico, giacchè non solo è estremamente frequente nella lebbra, il che da noi non costituirebbe poi una causa di errore che di eccezionalissimo riscontro, ma può dare altresì un risultato positivo in un non trascurabile numero di casi nei quali può razionalmente escludersi un processo tubercolare. Ciò in ispecie per quanto riguarda la prova eseguita con la tubercolina, e noi abbiamo veduto che, ove venne riscontrata positività della reazione nei sieri-controlli sempre fu tale con la tubercolina, e che, nelle mie numerose esperienze, una volta sola invece lo fu in non tubercolosi di fronte alla sospensione di bacilli tubercolari; è a chiedersi quindi se almeno una prova eseguita impiegando quale antigene questa sospensione può avere importanza pratica. Va notato però: 1° che nel 30 % dei casi di lebbra osservai pure con essa inibizione dell'emolisi; 2° che il suo impiego implica delicatezza tecnica maggiore anche per l'assai variabile potere anticomplementare che richiede ripetuti dosaggi; 3° che i risultati che con essa si ottengono, forse appunto perchè più specifici, sono notevolmente più rari, giacchè essendo presente solo nel 51 % de' casi a reperto positivo, e dato che questi rappresentano il 72.12 % de' casi di tubercolosi chiara, la si trova quindi solo nel 36.27 % dei casi a decorso clinico piuttosto avanzato.

Comunque, una reazione negativa non avrà quindi valore di sorta per escludere o far ritenere poco probabile un processo tubercolare; ammetto invece che un reperto nettamente positivo di fronte alla sospensione bacillare antigena deve far propendere per ammettere un'infezione tubercolare in atto, giacchè è estremamente raro di notarla in non tubercolosi, non lebbrosi; a tale indagine quindi potrà pure ricorrersi *con prudente confidenza* in una Clinica, ma in alcun modo saprei indurmi a dichiararla di *pratico valore* e tanto meno a consigliare di fondare *esclusivamente* su di essa un giudizio diagnostico.

Dodici dei tubercolosi da me studiati, corrispondenti ai numeri 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14 e contrassegnati nella tavola con la lettera *T*, erano da tempo vario soggetti a cura tubercolinica per iniezioni (praticata da tempo e con vantaggio dal chiarissimo dott. Marchioni, direttore del reparto tubercolosi nell'ospedale di Brescia, al quale quei malati appartengono), ed in essi la percentuale dei casi positivi è di alquanto superiore agli altri, giacchè su 11 (un siero dimostrò potere complementare), 8 ebbero reazione positiva e 3 negativa. E tale risultato, per quanto su un numero limitato di ammalati, verrebbe a confermare quanto Citron, Ludke, Wassermann e Bruck, Engel e Bauer asseriscono, e cioè che il trattamento tubercolinico eleva la percentuale de' casi nei quali può dimostrarsi presenza di antitubercolina nel sangue; superfluo aggiungere poi che il complesso dei miei reperti, in unione a quelli di altri, contrasta con la primitiva asserzione di Wassermann e Bruck, che antitubercolina si trovasse solo in tubercolosi tubercolinizzati.

Ad ogni modo, la più chiara dimostrazione che il trattamento tubercolinico, pur non essendo elemento necessario, è però favorevole alla produzione di antitubercolina, mi sembra si trovi nelle osservazioni di Ludke, che in 8 ammalati, i quali davano risultato negativo prima di ogni trattamento, riscontrò poi reazione di fissazione a seguito di una serie di iniezioni di tubercolina. Come non è necessario, neppure è da solo sufficiente a produrla, chè in sani, nonostante trattamento tubercolinico, antitubercolina non comparirebbe nel sangue, al quale proposito però non ho eseguito ricerche di sorta. Nè deve continuarsi a parlare pertanto di « antitubercolina » senza più, considerando il reperto che si ottiene, per quanto meno frequente, con sospensione di bacilli di Koch. Però non è possibile per ora il dare ragione di tale diverso comportamento, di questa maggior sensibilità, legata a minor specificità, della tubercolina in confronto alla sospensione bacillare. Siamo di fronte a differenti affinità e proprietà biologiche e fisico-chimiche, troppo facilmente spiegabili con la diversa costituzione e preparazione, e qualora si consideri che persino da preparati ugualmente fatti si possono aver risultati diversi, così come differenze si dànno talora tra ceppi diversi di un medesimo germe. E Bauer scrive: « das Tuberkulin und Bazillenemulsion gemeinsame Antigengruppen besitzen, das Sie aber auch beide eigenen antigen Charakter haben ». De' due antigeni, pertanto, e per la maggior specificità de' risultati e pel criterio aprioristico che con la sospensione bacillare si cimentano le sostanze batteriche allo stato di maggiore purezza, mentre con la tubercolina (come già fu supposto) possono prodursi altre e non specifiche reazioni quali una reazione antialbumose, deve ritenersi più fedele quella di questa.

Sorge quindi il problema della natura di tali sostanze o proprietà e della loro eventuale importanza nei rapporti della gravità della malattia e della reazione febbrile all'iniezione di tubercolina.

Che non si tratti, nei riguardi della fissazione con tubercolina, di un'antialbumose, come Morgenroth, Rabinowictz, Ludke avevano supposto, la maggior parte degli AA. ora ammette, e secondo Citron lo dimostrerebbe, la reazione di fronte alla nuova tubercolina e alla sieroaggressina artificiale, senza contare la correlazione di reperti con la sospensione di corpi bacillari; e parmi degno di molta considerazione quanto ha osservato il Leber (del laboratorio di Wassermann), il quale conclude per la specificità dell'antitubercolina, avendo osservato che con l'antitubercolina degli animali infettati con bacillo tubercolare del tipo bovino reagisce più evidentemente di fronte alla tubercolina bovina che non alla vecchia tubercolina umana e viceversa. Del resto, per quanto si riferisce al significato biologico della reazione, mi riserbo di parlarne più avanti. I rapporti percentuali delle varie reazioni con lo stato o gravità della malattia, furono già esposti nelle tabelle prima e in cifre riassuntive poi, con qualche commento, sì che non istarò qui a fare inutili ripetizioni, solo esprimendo la conclusione generica (vedi pagine precedenti) che la frequenza percentuale della reazione è in dipendenza diretta della gravità e dello stadio più o meno avanzato della malattia. Non saprei avanzare affermazioni invece per ciò che si riferisce a variazioni dell'intensità di reazione con le fasi della malattia in corso. Ricerche che ho potuto fare ripetendo saggi a periodi vari di tempo e raffrontando le note cliniche col reperto avuto mettendo a reagire diluizioni e quantità di siero e di sostanze-antigene varie sì da desumerne un criterio quantitativo, non deporrebbero nel senso che fra i due fattori intercorrano rapporti o leggi di proporzionalità.

Gli effetti dell'iniezione di tubercolina sulle parti colpite da processo tubercolare è schematicamente rappresentato da imbibizione di sierosità con invasione di cellule mobili del sangue, iperemia ed esito in rammollimento e fluidificazione dei focolai. Wassermann e Bruck, considerando che la reazione si ha con dosi minime di tubercolina (un milligrammo entrando in circolo dà una diluizione di 1/5,000,000 nel sangue calcolato a 5 litri e che bagna i focolai), escludono che si tratti di azione semplice di contatto, ma tendono ad ammettere piuttosto che entri in giuoco una speciale concentrazione nel focolare per richiamo dal sangue a mezzo di anticorpo specifico. La reazione febbrile dipende da due fattori: uno generico, la tendenza pirogena del preparato batterico introdotto sotto la cute; uno specifico, come azione del preparato bacillare sul focolaio tubercoloso. La sensibilità di fronte ai preparati bacillari ed il manifestarsi della loro azione sui tessuti tubercolari dipendendo dalla quantità degli anticorpi e dalla rapidità con cui questi entrano in circolo, ne deriva che la circostanza più favorevole per la loro azione dovrebbe essere che si trovi antitubercolina solo ne' tessuti tubercolari e non nel sangue, la più sfavorevole che molta se ne abbia nel sangue e poca nei focolai.

L'antitubercolina, che sarebbe la lisina dell'endotossina tubercolosa, venendo a contatto con il preparato iniettato, vi si legherebbe decomponendolo. La specificità della reazione tubercolinica allora dipenderebbe non già da sommazione di sostanze similari — tubercolina iniettata e tubercolina già esistente nell'organismo

tubercoloso — come Baill e la sua scuola vorrebbero, ma piuttosto — secondo i concetti di Wassermann e Bruck — da naturale avidità fra la tubercolina ed il suo anticorpo. Ne sarebbe causa cioè la ipersensibilità dei tessuti tubercolosi verso la tubercolina per dato e fatto dell'esistenza e della più o meno concentrazione in essi di anticorpi pei prodotti di ricambio dei bacilli tubercolari (antitubercolina), onde attrazione ad essi della tubercolina iniettata e reciproca azione di unione col complemento, e con ciò i fatti locali di digestione e rammollimento. La reazione termica generale e la reazione locale troverebbero allora la ragione delle notevoli differenze fra caso e caso, nelle varianti individuali della reattività tubercolinica, nella diversa distribuzione e concentrazione dell'antitubercolina nel sangue, negli umori, nei granulomi. Ciò spiegherebbe altresì quei casi nei quali individui sicuramente tubercolosi non reagiscono a dosi, benchè forti, di tubercolina: si avrebbe in tal caso sì notevole quantità di antitubercolina nel sangue, che in esso tutta la tubercolina iniettata verrebbe legata e combinata, per l'azione antigene + anticorpo, prima che possa giungere come tale ai focolai e manifestarvi la sua azione elettiva.

Se tutto ciò rispondesse esattamente ai fatti e non piuttosto forse ad un concetto oltremodo schematico, la diversa maniera di offrirsi ed esplicarsi della reazione tubercolinica tradurrebbe più o meno fedelmente il modo di distribuzione, nell'organismo ammalato, dell'anticorpo tubercolinico, e questo a sua volta darebbe spiegazione del meccanismo della reazione termica della tubercolina.

I risultati però non sono del tutto concordi: Weil e Strauss trovarono generalmente anticorpi presenti in copia nel sangue di soggetti assai sensibili alla tubercolina e che col Raudnitz chiamano cronicamente anafilassati e assenti invece in quelli che non reagiscono. Ne concludono che la presenza di anticorpi nel sangue non diminuisce la capacità di reagire alla tubercolina, e, pur non affermandolo recisamente, si avvicinano ai concetti di Woff-Eisner che gli anticorpi dimostrabili con il metodo della deviazione del complemento, e che non sono identificabili con le batteriolosine, possono rappresentare una causa di anfilassi.

Un po' diversamente argomenta il Cohn, il quale però riconosce che, non ostante l'alto contenuto di antitubercolina nel sangue, talora può esservi ipersensibilità di fronte alla tubercolina e, non ostante l'assenza, insensibilità, mentre Muhsam e Wolff, in casi bene reagenti alla tubercolina per iniezione, trovarono fissazione dell'alessina fortemente positiva nel 29.5 %, debole nel 52 %, negativa nel 18.5 %. Ma, nonostante le denegazioni di Morgenroth e Rabinowictz, i quali altresì non credono che gli anticorpi contro i preparati bacillari funzionino da ambocettori, nella maggior parte vengono confermati i reperti di Wassermann e Bruck, e cioè che la reazione tubercolinica è tanto più lieve o rara quanto più il sangue contiene di antitubercolina.

Nota il Ludke però che l'antitubercolina si nota per poco tempo dopo l'iniezione ed in scarsa quantità, e che non bisogna trascurare di prendere in considerazione le cellule dei tessuti ammalati, poichè, se la presenza di anticorpi nel sangue è transitoria, rimane invece alle cellule sensibili dell'organismo ammalato la capacità di reagire. Risulta dalle ricerche di Ludke che antitubercolina si trova specie in quei tubercolosi nei quali l'iniezione di tubercolina dà poca o punta reazione, pur non essendo tale parallelismo rigorosamente costante, e che in modo inverso

poi suole mancare allorquando alle prime iniezioni vi è forte reazione febbrile, onde ammette fra le due cose un rapporto diretto, osservando che la capacità a reagire o manca o è mascherata quando vi è possibilità ad unione nel sangue fra tubercolina ed antitubercolina. E ciò Citron conferma, concludendo che grosse quantità di antitubercolina annullano la sensibilità termica all'iniezione tubercolinica. E tali reperti hanno avuto conferma da parte di Engel e Meier, tanto più eloquente in quanto che, istituendo determinazioni quantitative, essi poterono dimostrare che, aumentando la tubercolina iniettata inducendo a poco a poco la tolleranza, cresce anche il contenuto in ambocettori. Questi poi deriverebbero, secondo Christian e Rosemblatt, dai focolai o dai tessuti che li circondano, e sarebbero tanto maggiori quanto più quelli son numerosi, alla stessa stregua per cui la sostanza lecitifera capace di attivare il veleno del cobra è, secondo Calmette, Massol e Guérin, tanto più abbondante quanto più estese son le lesioni; e ne sarebbe prova il fatto — assai grossolano per vero — da quelli osservato, che, se si infettano cavie provocando tubercolosi ghiandolare e si asporta poi quanto più si può di ghiandole tubercolizzate, si trova allora assenza di ambocettori, onde ne concludono: « gli ambocettori tubercolari svelabili col metodo Bordet-Gengou si formano esclusivamente dai tessuti tubercolosi ». In uniformità a ciò pertanto era già noto dalle ricerche di Bardt, che, dopo estirpazione di focolai tubercolari in animali, la sensibilità alla tubercolina (espressione di tubercolosi attiva) diminuisce in tutto o in parte e precisamente da poco dopo l'operazione. Nella tubercolosi, contrariamente a quanto Otto, Friedmann ed altri hanno dimostrato per le altre anafilassi, non ci si deve riportare a sostanze disciolte nel siero, ma si ha verisimilmente a fare con alcune proprietà delle cellule fisse dei tessuti.

Da quanto ad ogni modo si è detto risulta, che se Wassermann e Bruck parvero darci plausibile ragione del fenomeno della reazione termica tubercolinica in tubercolosi e del suo vario comportarsi nei diversi individui, non si possono ancora accettare le loro conclusioni come definitive, nè scevre di critica per quanto suffragate da numerose ricerche. E tale semplice ipotesi, che merita però considerazione e studi ulteriori, io credetti di dover invocare, pur avvertendo che esponevo la cosa in via del tutto ipotetica, commentando i reperti da me e da Pisani ottenuti in lebbrosi non tubercolosi. Considerando infatti che su 10 casi, in 3 si osservava fissazione dell'alessina con i bacilli, e in 8 con la tubercolina, e considerando che essi, come è noto, reagiscono alla tubercolina per iniezione come tubercolosi pur non essendolo (solo Danielopolu e Slatineanu negano ciò), era logico che ci chiedessimo se questo analogo comportamento del siero nelle due malattie nel senso del contenuto in antitubercolina o in lisina dell'endotossina tubercolosa che ne vien decomposta non potesse anche render ragione della termo-reazione tubercolinica ad esse comune, tanto più che anche nella lebbra così come nella tubercolosi si dà altresì il riscontro contemporaneo di una reazione locale. Se qui pure poi la reazione generale sia debole o manchi di fronte a fortissimo accumulo d'antitubercolina nel sangue, o prevalgano le reazioni locali in casi di esclusiva o preponderante presenza di essa in corrispondenza dei noduli, non è possibile di stabilire.

A questo proposito è opportuno di richiamare, come in ciò concordanti, le ricerche di Pinckert il quale, seguendo la tecnica di Löwenstein, dimostrò che anche

il siero di tubercolosi non specificamente trattati, ma con maggior evidenza e frequenza di quelli più o meno a lungo tubercolinizzati, possiede la proprietà di abolire o affievolire l'azione specifica della tubercolina sulla cute dei tubercolosi. Tale proprietà si troverebbe specie in quegli ammalati nei quali il decorso della malattia, oltre il consueto buono, dimostra la resistenza dell'organismo, e il Pinckert trovò appunto parallelismo fra resistenza alla tubercolina e presenza nel sangue di tali sostanze aventi la proprietà di neutralizzarne l'azione locale.

Ma il riscontro di analoghe reazioni di fissazione nella lebbra e nella tubercolosi sembra pertanto anche deporre contro la loro specificità: che non siano specifiche nel senso di esclusive è anche più probabile pel fatto che oltre che nella lebbra, le trovai anche in qualche sano, pel quale male mi adatterei ad invocare focolai latenti o nascosti giacchè ogni indagine riuscì negativa. Però per quanto riguarda la specificità biologica il reperto di simile reazione in non tubercolosi non porta di necessità e da un punto di vista teorico ad escluderla senz'altro, poichè identica azione potrebbero possedere anche sostanze diversamente prodotte, l'una quale reazione biologica dell'organismo e l'altra altrimenti; ma questo non è probabile, e siccome nessuna dimostrazione si è potuta fornire nell'un senso e nell'altro, la questione vuol esser tenuta in sospeso. Parmi qui opportuno richiamare le riserve e le considerazioni da me altra volta e in altra memoria (l. c.) avanzate: « E come i lebbrosi reagiscono all'iniezione di tubercolina quali tubercolosi, pur non essendolo, così reagiscono fissando il complemento di fronte ad antigeni tubercolari, con frequenza maggiore di fronte alla tubercolina e minore di fronte ad una sospensione omogenea di bacilli di Koch. Secondo le nostre già esposte ricerche (vedi) si tratta però di sostanze o proprietà comuni all'una ed all'altra reazione, giacchè sieri che hanno già separatamente fissato uno di questi antigeni, successivamente saggiato con l'altro — previa la tecnica di eliminazione con successiva identificazione da noi seguìta — più non dànno l'essorbimento dell'alessina. Il reperto da noi ottenuto (nella lebbra) di fissazione complementare anche di fronte ai bacilli tubercolari ha un'evidente importanza e portata generica, giacchè se per la reazione di Wassermann si ammette trattarsi più di peculiare aspetto fisico-chimico del siero che non di presenza di anticorpi specifici, ben diverso è per solito il nostro giudizio allorquando una reazione di fissazione è ottenuta di fronte ad un dato germe; a tal segno che il verificarsi di essa reazione fu e non di rado invocato a riprova di identificazione eziologica di processi morbosi o di identificazione biologica di germi.... Nel siero di sangue dei lebbrosi può quindi affermarsi la frequente presenza di sostanze atte a fissarsi ad antigeni tubercolari, sostanze affatto particolari nei rapporti delle loro proprietà di fronte all'antigene stesso, non specifiche invece per il loro modo di produzione, giacchè non siamo in alcun modo autorizzati a parlare di anticorpi nel senso immunitario della parola. Così interpretando è legittimo allora di avanzare una riserva di indole generica e cioè, che non sempre si debba assegnare, come generalmente vien fatto, alla fissazione del complemento di fronte ad antigeni batterici carattere di specificità, poichè — come già pel bacillo della tubercolosi — si potrebbero in alcuni sieri trovare sostanze fissatrici del complemento in presenza di antigene batterico, ma non prodottesi quale reazione dell'organismo di fronte a quel germe ».

Nell'unico caso di tubercolosi miliare acuta che ebbi opportunità di studiare (n. 80 della tabella) ottenni risultati negativi anche per la dimostrazione di sostanze bacillari e ciò concordemente col Bauer e col Cohn, mentre Bruck e Ludke nei loro casi poterono ottenere reperto positivo e porre un precoce giudizio diagnostico. Le differenze del resto in niun modo recano meraviglia, essendo probabilmente in dipendenza della diversa rapidità del decorso, della varia estensione ed entità della disseminazione migliarica e quindi dell'invasione dei bacilli nel sangue, e del momento nel quale la ricerca vien praticata.

Assai interessanti invece furono gli altri reperti con il siero immune tubercolare giacchè in cinque casi potei con esso ottenere inibizione dell'emolisi, e di essi in quattro vi fu altresì reazione positiva di fronte alla tubercolina ed ai bacilli di Koch. Vero è che il Cohn dichiara « ganz unverständlich » i reperti ottenuti da Brück e da Ludke, i quali appunto asserirono di aver data in tal modo la dimostrazione di antigene tubercolare in circolo, giacchè egli afferma che dovrebbe esservene allora in quantità tali quali fino ad ora non vengono comunemente ammesse; ma ciò nonostante a me sembra tuttavia razionale il supporre che la fissazione complementare ottenuta di fronte al siero immune tubercolare stia a dimostrare la presenza di sostanze bacillari disciolte e presenti nel sangue. Tanto più poi che tale reazione io credo di poter considerare specifica, in niun caso che non fosse di tubercolosi grave ed avanzata avendola potuta osservare; e per vero quattro volte l'ottenni in soggetti con forma polmonare grave, talora complicata (in due coesisteva localizzazione peritoneale, in uno tubercolosi del rene e della vescica) ed in essi vi fu altresì fissazione con i bacilli e la tubercolina, e nell'altro caso (n. 75) nel quale solo col siero immune ottenni inibizione dell'emolisi, trattavasi di una forma grave e ad assai rapido decorso.

Sorgono quindi due importanti questioni, l'una intorno alla batteriemia bacillare, l'altra intorno alla coesistenza nel sangue di antigene e dei suoi ambocettori senza che fra di loro avvenga quel legame che noi vediamo verificarsi *in vitro*.

Nei riguardi del primo quesito e cioè della *batteriemia tubercolare*, rammenterò anzitutto, che dai recenti reperti di Ludke, che con l'inoculazione in cavie dimostrò bacilli nel sangue in 3 su 14 casi di tubercolosi grave non miliarica, e da quelli di Liebermeister, il quale ottenne positivo il reperto di bacilli, senza alcun segno di tubercolo in organi addominali di individui morti per tubercolosi polmonare, potrebbe indursi che l'organismo tubercoloso è invaso dai bacilli più di quanto forse viene solitamente descritto. Ma indipendentemente da ciò a me sembra opportuno di assegnare alle parole un significato chiaro e preciso, e più precisamente di fare distinzione fra due cose che a me sembrano manifestamente diverse e cioè fra bacillemia nel senso di presenza in circolo di forme bacillari tubercolari più o meno complete sì da essere *morfologicamente* riconoscibili per tali e presenza invece non tanto di *corpi* quanto di *sostanze bacillari* identificabili con un metodo biologico. Evidentemente il divario fra le due cose è notevole: essendosi gli AA. sino ad ora dovuti quasi esclusivamente affidare al criterio morfologico, il quale porta il giudizio su forme ancora integre e ben conservate e che incontra ad ogni modo gravi difficoltà tecniche per la gran facilità per la quale elementi organizzati molto scarsi possono sfuggire anche ad un paziente ed accuratissimo esame, non è illogica, parmi,

la supposizione che avanzo *a priori*, e cioè che in realtà si trovino bacilli nel sangue più di quanto si è dimostrato, alla stessa stregua nella quale ignoreremmo tuttora l'esistenza della maggior parte delle batteriemie se al criterio morfologico solo ci si fosse dovuti affidare. Nè vale il supporre che le localizzazioni dovrebbero essere allora più frequenti di quanto siam soliti ad osservare, giacchè bene sappiamo che *presenza* di un germe è ben lungi dal significare *attecchimento* dello stesso, il che vale anche e sopratutto per la tubercolasi; tanto più in quanto ho parlato non di germi come tali, ma di sostanze bacillari che ne derivano e che possiamo supporre rappresentate da prodotti di disgregamento e di disfacimento dei bacilli derivati più o meno modificati ed alterati dai focolai morbosi, e quindi come privi di potere patogeno.

In quest'ordine di idee allora il metodo della deviazione del complemento sarebbe un reattivo assai sensibile; in questo anzi il più sensibile di quanti abbiamo a nostra disposizione per la dimostrazione di sostanze bacillari tubercolari nel sangue dei tubercolosi. E dalle mie ricerche appunto risulta che la loro presenza deve ritenersi più frequente di quanto comunemente si ammette e si afferma e propria delle forme gravi ed a rapido decorso, ferma però sempre restando la distinzione ora fatta fra *sostanze bacillari svelabili con metodo biologico* (metodo Bordet-Gengou-Moreschi) e *corpi bacillari morfologicamente riconoscibili per tali* (bacillemia in senso stretto), al quale criterio si sono quasi esclusivamente attenuti i giudizi fino ad ora espressi.

Sorge così l'obbiezione del perchè, data la contemporanea presenza di sostanze bacillari e di sostanze fissatrici di fronte alla tubercolina ed ai bacilli di Kock non avvenga in vivo l'unione antigene + anticorpo e che già fu rivolta (Weil e Heyro Nakayama) ai risultati di Wassermann e Bruck nei tessuti tubercolosi, e di Bruck e Ludke nel sangue. Per ciò che si riferisce ai primi venne supposto che nei focolai tubercolari viventi si trovino sostanze atte a neutralizzare la reciproca azione ed avidità fra antigene ed anticorpo, nel qual caso però rimarrebbe pur sempre inspiegato perchè l'estratto organico che ambedue li contiene, non assorba il complemento. A me pare non utile avanzare ora ipotesi in assenza di fatti concreti che ne stiano a base; mi limito invece a ricordare che anche nel tifo del resto possiamo trovare nel siero di casi a lungo decorso alto contenuto di ambocettori specifici e contemporaneamente presenza di sostanze batteriche in circolo — rammenterò il *fenomeno paradosso di Kretz* — e che anche per altri germi tale fatto è stato osservato.

Un punto ancora desidero di toccare: è noto dai reperti di Kyes, Hans Sachs, Nogouchi che i sieri contenenti lecitina, acidi grassi, saponi hanno la proprietà di attivare il veleno del cobra, di renderlo cioè emolitico pei globuli rossi lavati e che l'azione attivante di questi ultimi è impedita dall'aggiunta al siero di cloruro di calcio, il che non è per la lecitina. Calmette dimostrò che il siero di uomini ed animali tubercolosi non cachettici contiene una sostanza lipoide probabilmente analoga appunto alla lecitina e avente quindi la proprietà di attivare il *Cobragift*, ed inoltre che i bacilli tubercolari e la tubercolina preparata a freddo possono fissarla *in vitro* e deviarla, cosicchè mettendo le sostanze a reagire *in vitro* a reciproco contatto, dopo un certo tempo si trova perduta tale proprietà attivante del siero. Sarebbe anzi l'affinità dei bacilli tubercolari e della tubercolina verso la lecitina che secondo Calmette, Massol e Breton avrebbe parte non trascurabile nella reazione generale, febbrile e nelle reazioni locali della pelle e delle mucose (cuti- ed oftalmo-

reazione) da tubercolina giacchè, dopo esser stata saturata di lecitina mediante contatto con siero di cane e di cavallo riscaldati a 58° e naturalmente ricchi di lecitina, la tubercolina, pur conservando inalterata la sua tossicità, più non dà la oftalmo-reazione. Onde fu persino avanzata l'ipotesi che alla stessa affinità per la lecitina degli elementi nervosi si dovessero in parte almeno attribuire i fenomeni nervosi della meningite tubercolare. Comunque, sulla base delle proprietà attivanti il *Cobragift* e con tecnica quindi assai più semplice della deviazione del complemento, Calmette eseguì ricerche comparativamente con i due metodi, ottenendo in uomini tubercolosi il 58.4 % di reazioni positive colla prima ricerca (*Cobragift*) di fronte al 71.4 % con la seconda (Bordet-Gengou), mentre in soggetti apparentemente sani ottenne rispettivamente il 30.7 % e il 7.69 % di reazioni positive. L'attivazione del veleno del cobra sarebbe stata invece più costante della ricerca degli anticorpi nella tubercolosi bovina; e confrontando per la tubercolosi umana i dati con il decorso della malattia, trovò che la reazione di attivazione è più precoce di quella che svela gli anticorpi, la presenza dei quali è più costante quanto più la malattia è avanzata. Ho voluto accennare anche a queste ricerche a scopo di completezza e per l'eventuale valore che potessero assumere, per quanto il criterio aprioristico e l'alta percentuale di reperti in soggetti apparentemente sani non siano tali da dare molti affidamenti. Tuttavia non mi soffermo sull'argomento giacchè ne riferirà quanto prima il collega di Clinica dott. Lotti, che fece ricerche comparative su molti tubercolosi.

E mi riserbo di occuparmi nel capitolo seguente di quanto riguarda l'anafilassodiagnosi.

Ricerche sugli essudati delle cavità sierose.

La scarsissima letteratura in argomento mi permette gran brevità.

Nel 1906 Bruck e indipendentemente da lui anche Citron, comunicano di essere riusciti a dimostrare in qualche essudato pleurico di sospetta natura tubercolare, la presenza di sostanze bacillari disciolte sì da poter porre con più sicurezza la diagnosi di forma tubercolare, confermata di poi dall'ulteriore decorso. E risultati ottimi del pari vengono riferiti da Danielopolu e Slatineanu in ricerche compiute su versamenti, partendo dal presupposto che la formazione degli anticorpi si faccia in corrispondenza dei focolai tubercolari, e che quelli in conseguenza debbansi riscontrare in maggiore concentrazione negli essudati delle cavità sierose qualora riconoscano natura tubercolare. In 6 casi di pleurite tubercolare ottennero con antigene tubercolinico 4 fissazioni complete e 2 medie dal liquido, e 2 complete, 1 media, 3 nulle dal sangue, mentre in 2 casi di peritonite essudativa pure tubercolare, ebbero in ambedue reazione di fissazione dal liquido, e 1 risultato positivo ed 1 negativo dal sangue. Conclusero che la presenza di sostanze fissatrici è più costante negli essudati tubercolari che nel siero di sangue degli stessi ammalati, e che questo depone per la formazione locale degli anticorpi la cui presenza nei focolai precederebbe il passaggio nel sangue.

Ciò concorda pertanto con quanto Esmein e Parvu riscontrarono nei trasudati addominali da epatocirrosi luetica, giacchè fu loro dato di rilevare una reazione di Wassermann assai più manifesta nel liquido che non nel sangue; essi però interpretarono il fatto un po' diversamente, e cioè come riprova non di formazione in

sito, ma di una *concentrazione locale* degli anticorpi in appoggio alle idee di Levaditi, che nella tabe e nella paralisi progressiva trovò ineguale ripartizione di quelli che interpretava come anticorpi specifici negli umori dell'economia, verificandosi il loro accumulo costantemente in prossimità dell'organo colpito e cioè — per i casi in parola — nel liquido cerebro-spinale.

Ebbe invece reperti negativi il Meyer in essudati tolti dal cadavere e in qualche altro estratto in vita per puntura esplorativa, nonostante che il « Tuberkelbazillen-agglutinationsserum » da lui impiegato per svelare eventuali sostanze batteriche (non fece ricerca degli anticorpi) desse intensa reazione di fissazione, saggiato per controllo con sospensioni di bacilli tubercolari; e suppone che la negatività della reazione possa ascriversi alla deficienza delle sostanze bacillari, inferiore alla sensibilità del metodo o ad una possibile neutralizzazione dell'antigene per accumulo di anticorpi nelle sierose.

Anche il prof. Ghedini — nella Clinica medica di Genova — eseguì ricerche col metodo della deviazione del complemento sugli essudati, ma con altro intento, e cioè con lo scopo di chiarire l'eziologia dell'infezione reumatica a tale scopo estendendo lo studio oltre che sul siero degli ammalati, quando la localizzazione reumatica era nella pleura con flogosi essudativa, anche nell'essudato che saggiò con numerosi germi, ma non occupandosi della tubercolosi. E vi constatò in qualche caso il medesimo o i medesimi antigeni (egli trovò assai spesso « anticorpi associati ») esistenti anche nel siero, in qualche altro presenza di anticorpi rispetto ad un microrganismo affine ma non identico a quello i cui anticorpi erano nel siero, in qualche altro infine assenza di anticorpi, presenti invece rispetto ad uno o più germi nel siero di sangue. E rilevato poi la saliente importanza della constatata mancanza totale o parziale di anticorpi negli essudati appartenenti a soggetti reumatici che anticorpi presentavano nel sangue, si riserba di trattare le questioni relative in prossima memoria, in questo momento non ancora comparsa. Tali le scarse ricerche sull'argomento che, come già dissi, è ad un tempo di interesse scientifico e pratico.

Mi prefissi la ricerca con l'intento di portare un contributo all'eziologia degli essudati delle sierose, ma con particolare riguardo alle forme di natura tubercolare.

Esaminai in tutto 64 liquidi, dei quali 39 pleurici e 25 peritoneali così suddivisi: I 39 versamenti pleurali risultarono di 21 pleuriti di assai probabile natura tubercolare, di 9 pleuriti reumatiche, 4 pleuriti da diplococco di Fraenkel, 1 da un diplococco anaerobio di probabile origine intestinale (pleurite essudativa metaepatica da colica biliare) e 4 furono idrotoraci esaminati come controllo. I 25 peritoneali comprendono: 9 peritoniti tubercolari, 14 idropi-asciti da epatocirrosi tipo Laennec, 1 versamento addominale da morbo di Pick, 1 da disseminazione neoplastica nel peritoneo. E tali liquidi ottenni in parte dagli ammalati della nostra Clinica, ma molti altresì dalla grande cortesia del chiarissimo prof. Schupfer, prof. Marcacci, prof. Pieraccini, dott. Leoncini, che misero a mia disposizione molti ammalati con una liberalità e gentilezza della quale tengo ad esprimere i più profondi sensi di grazie.

Il liquido raccolto sterilmente e — in caso di collezione pleurica — con grossa siringa tutta di vetro sì da poterla sterilizzare a secco (con la quale avvertenza, come il prof. Schupfer consiglia, si evita ogni mescolanza al liquido in esame di residui di acqua di bollitura o di altro), era diviso tosto in due parti. Di quelle una, rapidamente defibrinata, e quindi inattivata veniva messa in ghiacciaia allo

scuro e usufruita quanto prima saggiandola oltre che con la tubercolina, bacilli di Koch e siero immune tubercolare, anche di fronte al diplococco di Fraenkel, stafilococco p. aureo, s. p. albo, streptococco piogene, *b. coli*; l'altra serviva per le collaterali ricerche necessarie a ben definire un versamento e che in ogni caso eseguii (cito-diagnosi, densità, dosaggio di albumina, prova di Rivalta, esame culturale, inoculazione su animali, ecc.). In molti ammalati fu contemporaneamente preso il sangue e di tutti poi fu tenuta nota dei dati clinici più importanti.

Il complesso dei miei reperti però, che posso così conclusivamente anticipare e cioè che « col metodo della fissazione del complemento non è possibile di sicuramente stabilire l'eziologia degli essudati delle cavità sierose in genere e dei tubercolari in ispecie », rende inutile e superflua l'esposizione di tabelle e di dettagli di esperienze, onde dirò senz'altro e brevissimamente dei risultati.

Un primo inconveniente per la ricerca è rappresentato dal fatto che non si può usare una quantità costante di liquido uguale in ogni caso, nè in saggi successivi per uno stesso individuo, e ciò perchè, secondo quanto mi è risultato, i liquidi hanno (e in dipendenza di fattori che non mi è stato possibile di chiaramente definire) il più diverso e variabile potere anticomplementare, oscillante entro limiti ampi fra caso e caso, e spesso anche in campioni avuti da punture successive non troppo ravvicinate in uno stesso soggetto. In base a ricerca preliminare occorre servirsi di una quantità metà almeno o pari ad un terzo della anticomplementare, onde mentre talora si può impiegare anche 1 cmc. per tubo, talora non è possibile mettere a reagire più di 0.15 di liquido, quantità piuttosto deficiente.

Mai, in qualunque essudato o trasudato, pleurico o peritoneale mi fu dato di osservare assorbimento dell'alessina con il siero immune tubercolare anche in casi di sicura natura tubercolare comprovata altresì da inoculazione in cavie. Con la tubercolina ed i bacilli di Koch la reazione è assai rara ed infida.

In soli 6 casi sopra 30 essudati tubercolari tra pleurici (21) e peritoneali (9) ottenni inibizione dell'emolisi ed in uno di questi dovei usare solo 0.15 di liquido in esame mentre una dose di 0.25 dava ancora di per sè un certo ritardo nella dissoluzione delle emazie, sì da non poter dare a quel risultato un significato sicuro. Nè posso confermare la maggior frequenza della reazione nell'essudato in confronto al siero di sangue (Danielopolu e Slatineanu) poichè — mai avendo potuto osservare reazione di fissazione nel liquido e non nel siero — ottenni invece assai frequentemente la reazione nel siero scompagnata da quella del liquido (come già ebbe il Ghedini in altre sue ricerche), e questa sempre da quella accompagnata senza che io possa affermare una diversità nell'intensità di reazione. Nè mi pare il caso di intrattenermi a discutere il valore di questa ineguale distribuzione, giacchè io credo molto probabile che i risultati ottenuti nei versamenti siano ascrivibili a speciali azioni o neutralizzanti o di inibizione dei liquidi stessi.

All'opposto ebbi in 3 trasudati da cirrosi del fegato non complicata da altra malattia e in soggetti sicuramente non tubercolosi (in 2 vi fu il controllo anatomo-patologico) ed in un idrotorace da scompenso cardiaco analoga reazione di fissazione, risultato questo che se permane oscuro nel suo meccanismo di produzione è però sufficiente — di fianco alla scarsità dei reperti più sopra esposti — per dimostrare che tale mezzo di ricerca non è applicabile alla diagnosi di natura tu-

bercolare degli essudati delle cavità sierose. Occorrerà quindi regolarci sempre secondo le norme della clinica che in un reperto positivo non avrebbe trovato altro che la « conferma » di quanto, grande maestra, essa ci ha appreso da tempo. Abbiamo del resto altri mezzi quali l'esame batteriologico, l'inoculazione in animali, l'oftalmoreazione (Valenti ottenne nelle pleuriti primitive risultati che ce ne dànno affidamento) e sopra tutto il corredo delle nozioni cliniche desunte dall'esame dell'ammalato e dei suoi commemorativi, e da quanto ci ha insegnato l'aver seguiti a lungo molti di tali ammalati, e che ci permetteranno nella maggior parte dei casi di porre un diagnostico di assai fondata probabilità. Lo studio accurato dei miei casi, il complesso delle molte indagini fatte (specie l'inoculazione in cavie e l'oftalmoreazione) e l'aver seguìto con cura la maggior parte dei miei ammalati dopo che avean lasciata la Clinica, tutto ciò mi permette di confermare le asserzioni dei molti che sostengono la grande frequenza della natura tubercolare delle pleuriti a subdolo inizio e lento decorso e senza altrimenti apprezzabile eziologia. Secondo la mia statistica (desunta altresì da osservazioni di anni precedenti a queste ricerche) può emettersi un giudizio, per quanto spesso retrospettivo, ma con gran presunzione di verosimiglianza in questo senso nel 61 % delle pleuriti che si offrono con questi caratteri. Ed è a presumersi altresì che parte anche delle restanti 39 % verrebbe dall'ulteriore decorso e da una più protratta osservazione compresa del pari nel gruppo delle forme tubercolari. Quanto alle ricerche eseguite con antigeni batterici, data l'incertezza dei risultati, io ho bisogno di ulteriori ricerche e non mi sento autorizzato a formulare un giudizio reciso. In tesi generica questo mi pare fin d'ora di poter affermare e cioè che, per condizioni non precisabili ancora il metodo non dà nei versamenti quegli utili risultati che i reperti su siero di sangue in altre malattie avrebbero fatto sperare e che è sprovvisto quindi, in questo campo, di ogni pratico valore.

Dalle ricerche di Gay e Southard, Otto, Friedman, Richet, Besredka, ecc. è nota la possibilità di trasporto di stato anafilattico passivo sia omogeneo (animale della medesima specie), che eterogeneo (animale di specie diversa) e che ciò rende possibile a scopo diagnostico la ricerca di antigeni specifici: difatti, dato un organismo sensibilizzato da un antigene particolare, per es. un veleno batterico, è possibile, dopo trasfusione passiva del sangue dell'organismo sensibilizzato in un animale di produrre in questo fenomeni di anafilassia a mezzo del veleno in questione con un prodotto del ricambio specifico.

Tale principio (sui fenomeni anafilattici nel terreno della tubercolosi già s'erano occupati da un punto di vista esclusivamente dottrinale Roseman, Richt, Anderson, Friedmann, ecc.), cercò di utilizzare lo Jamanouchi che, praticando in animali due iniezioni endovenose alla distanza di 24 ore di tubercolina o di preparati bacillari dopo iniezione di sangue o di liquido vescicatorio o di essudato pleurico di tubercolosi, riuscì a provocare in piccoli conigli, dopo la prima o la seconda iniezione di tubercolina, spiccati fenomeni anafilattici quali dispnea, debolezza generale, ipotonia muscolare, perdita di feci, orine e fino la morte, tali da permettere una diagnosi di natura e da autorizzarlo alla conclusione che « il trasporto passivo dell'anafilassi si può usare egregiamente per la diagnosi pratica della tubercolosi nell'uomo ».

In ciò non concordano le successive ricerche di Lesné e Dreyfus, nè quelle di Hawthorn; l'esperienze di questo però non sono in alcun modo probative giacchè

basterà che io rilevi che usò per le sue ricerche 6 cavie sole e che su queste saggiò ben 29 liquidi dei quali parecchi con ripetute iniezioni!!! Risultati negativi del resto comunicò in questi ultimi giorni anche il Quarelli della Clinica medica di Torino.

Eseguii 6 ricerche con sangue di tubercolosi e 11 con liquidi pleurici di probabile natura tubercolare, oltre qualche controllo. Usai piccoli conigli di 600 gm. all'incirca (tentativi di sostituire la cavia non ebbero risultato felice) e seguii in tutto rigorosamente la tecnica di Jamanouchi cambiando tre volte il campione di tubercolina (usai tubercolina vecchia di L. Meister e Brüning di Höchst, dell'Istituto sieroterapico di Milano e di quello di Berna) onde ricercare se nella qualità di questa risiedesse la causa dell'insuccesso. Mi è risultato che per la diversa sensibilità individuale dell'animale, e per differenze che si notano da caso a caso saggiando il medesimo liquido su molti animali e per l'azione incostante della tubercolina per iniezione endovenosa che nelle dosi necessarie procura talora fenomeni gravi anche in animali controllo, e per la difficoltà di preventivamente dosarne la dose mortale per la notevolissima resistenza che qualche animale ha verso di essa, si ha un complesso di dati oltremodo incerti ed infidi che mi fanno concludere, concordemente a Lesné, Dreyfus, Hatwhorn, Quarelli per la nessuna applicabilità di questa anafilasso-diagnosi alla pratica clinica.

Conclusioni generali.

Il trattamento tubercolinico per via ipodermica non è necessario per determinare nel siero di sangue di tubercolosi la comparsa di sostanze fissatrici del complemento di fronte alla tubercolina; una precedente tubercolinizzazione però eleva la percentuale delle reazioni positive.

Impiegando quale sostanza-antigena onde svelare eventuali ambocettori o anticorpi tubercolari sia la tubercolina che una sospensione di bacilli di Koch, ed adoperando invece un siero immune tubercolare onde mettere in evidenza eventuali sostanze bacillari presenti nel siero, applicando nell'uno e nell'altro caso il metodo della fissazione del complemento e considerando i dati nel loro complesso, si ha che:

a) la reazione di fissazione (inibizione dell'emolisi) è discretamente frequente anche in tubercolosi non tubercolinizzati e specie nelle forme conclamate ed aperte, ma più ancora in soggetti tubercolinizzati;

b) è scarsa nelle forme chirurgiche e notevolmente rara ed incerta nelle dubbie;

c) può esser positiva per quanto con percentuale ridotta in individui con gran probabilità immuni da tubercolosi ed è molto frequente in casi di lebbra.

Dalle mie ricerche risultano le seguenti cifre: In casi di tubercolosi piuttosto avanzata ed aperta la reazione è negativa nel 29 %, mentre si ha il 71 % di reperti positivi; di questi la maggior parte è ottenuta con la tubercolina (nell'83 % delle reazioni di fissazione), in minor numero con i bacilli tubercolari (nel 51.5 % c. s.), e in scarsissima proporzione con il siero immune tubercolare (7.80 % c. s.), onde da queste cifre risulta la discreta frequenza con la quale la reazione è positiva con più di un antigene contemporaneamente (in generale con tubercolina e con bacilli).

Ebbi 4 reperti positivi su 12 casi di tubercolosi chirurgica, e il 6.74 % in soggetti-controllo (lebbrosi a parte) nei quali credo di poter escludere un processo

tubercolare in atto (nessuno di questi casi con assorbimento dell'alessina era febbricitante), mentre nella lebbra la reazione si mostrò 8 volte su dieci pur non essendo i miei lebbrosi dei tubercolosi.

Degli antigeni la tubercolina possiede maggiore sensibilità ma specificità minore della sospensione di bacilli tubercolari, la quale dà risultati meno frequenti ma maggiormente attendibili.

Il siero antitubercolare semplice di Marmorek che, impiegato quale antigene, avrebbe dato all'A. ottimi risultati per la diagnosi serologica di tubercolosi, mi si è dimostrato incapace di dare reazione di fissazione dopo contatto con siero di sangue di tubercolosi a qualunque stadio della malattia.

Considerando quindi la delicatezza della ricerca, la non costanza del reperto neppure in forme conclamate ove manca nel 29 %, la sua scarsità nelle forme dubbie quali appunto dovrebbe essere chiamato a chiarire e la non specificità, non credo che il metodo della deviazione del complemento eseguito con la tubercolina meriti in alcun modo di entrare nella pratica diagnostica.

Considerando invece che una sol volta ebbi reazione di fissazione su 74 controlli (lebbra esclusa) impiegando come antigene sopensione di bacilli di Koch, e non ostante che essa più raramente si ottenga in tubercolosi, credo di poter asserire che, mentre una reazione negativa non avrà valore di sorta per escludere un processo bacillare, un esito positivo con essa ottenuto meriti d'essere giudicato con prudente confidenza e debba far propendere per l'ammissione di infezione tubercolare in atto.

I rapporti fra « antitubercolina » del sangue e reazione febbrile dei tubercolosi all'iniezione sottocutanea di tubercolina non si devono ancora considerare come definitivamente risoluti, nonostante sembri probabile che reattività termica tubercolinica e concentrazione degli anticorpi nel sangue siano due fattori inversamente proporzionali.

La frequenza percentuale della reazione di fissazione è in dipendenza della gravità e dello stadio più o meno avanzato della malattia.

La natura delle sostanze reagenti di fronte ai bacilli e alla tubercolina non è ancora chiaramente determinata e, per le mie ricerche di controllo specie compiute nei casi di lebbra, sembra perdere carattere di specificità biologica, onde ritengo doveroso riserbo di continuare a parlare semplicemente « di sostanze o proprietà fissatrici dell'alessina di fronte alla tubercolina ed ai bacilli tubercolari ».

Le reazioni in tal modo ottenute, però, e qualora si segua un procedimento tecnico preciso, non si devono in alcun modo considerare come prodotto di sommazione di azioni anticomplementari, ma bensì come reazione fra sostanze dotate di reciproca avidità.

I risultati da me ottenuti col siero immune tubercolare, oltre ad essere specifici, giacchè mai li verificai in non tubercolosi, stanno a dimostrare la presenza di sostanze bacillari tubercolari nel sangue.

Nel 5.57 % dei casi di tubercolosi grave ed avanzata, furono da me riscontrate sostanze bacillari tubercolari disciolte nel sangue, sì che mi sento autorizzato ad affermare che la loro presenza è assai più frequente di quanto comunemente si ammette.

Devesi fare una chiara distinzione, però, fra *corpi* bacillari *morfologicamente* riconoscibili per tali, criterio al quale si sono generalmente attenuti i giudizi fino ad ora espressi (bacillemia in senso stretto) e *sostanze* bacillari svelabili con metodo biologico alle quali qui intendo di riferirmi.

L'applicazione del metodo della deviazione del complemento all'eziologia degli essudati, tubercolari o no, delle cavità sierose, non dà risultati nè sicuri, nè costanti, nè specifici, e non merita quindi di entrare in alcun modo nella pratica clinica. Non ostante che, ricorrendo al metodo della deviazione del complemento, non si sia raggiunta la dimostrazione diretta di natura, nel 61 % delle pleuriti a lento inizio, protratto decorso e a non riconosciuta eziologia da me prese in esame, devesi ammettere con la massima presunzione la natura tubercolare, nè è escluso che in parte delle restanti 39 % una più prolungata osservazione avrebbe potuto portare allo stesso diagnostico di natura.

Il trasporto passivo di stato anafilattico non serve alla diagnosi pratica di infezione tubercolare.

Firenze, luglio 1909.

BIBLIOGRAFIA.

BALLNER u. REIBMAYR. Archiv f. Hyg., 1908, Bd. LXIV.
BARDT. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. XCIII, 1908.
BAUER. Münch. Med. Woch. 1909, n. 2, S. 71.
BERGERON. Compt. R. Soc. Biol. 1909, 27 nov.
BORDET et GENGOU. C. R. Acad. des Sciences, 1903, T. CXXXVII. n. 5, pg. 351.
BRUCK Deut. Med. Woch., 1906, a. XXXII. n. 24. S. 945
CALMETTE. C. R. Acad. d. Sciences, 30 mars et 26 mai 1908, n. 13. pg 676.
CALMETTE, MASSOL et BRÉTON. C. R. Soc. de Biologie, 1908, n. 37. pg. 548.
CALMETTE, MASSOL et GUÉRIN. C. R. Acad. d. Sciences, T. CXLVI, 1908, n. 21, pg. 1076.
CITRON. Berl. Klin. Woch., 1907, n. 36. S. 1135.
COHN. Beiträge zur Klin. der Tuberkulose, 1908. Bd. XI, H. 2.
COHN. Berl. Klin. Woch., 1908, n. 28, S. 1309.
CRISTIAN und ROSEMBLAT. Münch. Med. Woch., 1908, n. 39, S. 2032.
CZASTKA. Wiener Klin. Woch., 1908. n. 24.
DELILLE. C. R. Soc. Biologie. 1.er mai 1909.
DEMBINSKI. C. R. Soc. Biologie, v. LVII, 3 déc. 1904, pag. 502.
ENGEL u. BAUER. Münch. Med. Woch., 1908, n. 44, S. 2273.
ESMEIN et PARVU. C. R. Soc. de Biologie, 1909, n. 3, pg. 159, et Arch. gén. de Médec., février 1909 pg. 97.
FRUGONI e PISANI. Berliner Klin. Woch. 1909, e Arch. p. le Scienze Mediche, 1909.
GENGOU. C. R. Soc. Biologie. 1906, n. 27, Vol. LXI, pg. 218
GHEDINI. Annali Istit. Maragliano, Vol. II, 1907. n. 2. pg. 126.
GROBER. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1902, Bd. LXXIV.
HAWTHORN. C. R. Soc. de Biologie, 1909, n. 8, pg 363.
JAMANOUKI. Wien Klin. Woch., 1908, n. 47, S. 1623.
LEBER. Zeitsch. f. Hyg. u. Infect., Bd. LXI, H 3.
LISNÉ et DREYFUS. C. R. Soc. de Biologie, 1909, n. 10. pg. 415.
LIEBERMEISTER. Verhdl. d. Kongr. f. innere Mediz., 1907.
LUDKE. Wien. Klin. Woch., 1906, n. 31.
LUDKE. Brauer's Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, 1907. Bd. VII. H. 1.
LUDKE. Münch. Med. Woch., 1908, n. 15, u. 16, S. 783, n. 856, e 1909, n. 26, S. 1313.
MARMORECK. Presse Médic., 1909. n. 2.
MEYER. Deut. Med. Woch., 1908, n. 20. S. 868.
MICHELI. La tubercolosi, 1909.
MORGENROTH u. RABINOWITSCH. Deut. Med. Woch, 1907, n. 19, S. 705.
PICKERT. Deut. Med. Woch., 1909, n. 23. S 1013.
QUARELLI. Policlinico, Sez. Prat., n. 30, p. 945.
ROMANELLI. Cronaca Clin. Med. Genova, 1909, n. 14.
SCEUCK. Folia Serologica, 1909, H. 7, S 343.
SIMON et HANNS. C. R. Soc. de Biologie, 1909, n 9, pg. 401.
SLATINEANU et DANIELOPOLU. C. R. Soc. Biol., 1908, n. 15, pg. 772; 1909, n. 1, pg. 61, et n. 11, pg. 485.
VALENTI. La Medicina Ital., a. VI, 1998, n. 39.
WASSERMANN u. BRUCK. Medizinische Klinik, 1905, Bd I, 1409, e Deut. Med. Woch., 1906, n. 12, S. 449, e Münch. Med. Woch., 1996, n. 49, S. 2396.

WEIL. Münch. Med. Woch., 1907, n. 6.
WEIL u HEYRO NÄKAJAMA. Münch. Med. Woch., 1906, n. 21, S. 1001.
WEIL u. STRAUSS Wien. Klin. Woch.. 1908, n 29, S. 1058.
WEIL-EISNER u. ASCHER. Wien. Klin. Woch, 1908, n. 37, S. 1295.
WOLF-EISNER. Münch. Med. Woch., 1908, n. 35, S. 1838,
WOLF u. MUHSAM. Deut. Med. Woch., 1908, n. 35, S. 1504.
WOLF u. REITER. Deut. Med. Woch., 1909, n. 27, S. 1177.
ZIELER. Münch. Med. Woch., 1908, n. 39, S. 2043.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof GUIDO BACCELLI

Intorno alla presenza del pneumococco nel secreto congiuntivale degli individui affetti da pulmonite acuta lobare

Ricerche cliniche sperimentali ed isto-patologiche

per il prof. CARLO ALBERTO CRISPOLTI,
aiuto onorario nell'Istituto e libero docente di patologia speciale medica dimostrativa.

(*Cont. e fine, v. fasc. 1*).

CAPITOLO IV.

Considerazioni generali.

Dallo studio diligente dei casi clinici che furono oggetto delle nostre ricerche, dai risultati delle indagini sperimentali ed isto-patologiche, emergono alcune considerazioni non prive di qualche interesse.

Abbiamo innanzi tutto una serie di ricerche praticate sopra individui *non affetti da pulmonite acuta lobare*. Orbene, nel secreto congiuntivale di questi abbiamo rinvenuto coll'esame microscopico il pneumococco 2 volte soltanto sopra 90 casi, nella proporzione quindi del 2.20 %. Fatto degno di nota è che in questi due casi, come abbiamo detto precedentemente, il reperto era straordinariamente scarso e gli pneumococchi si presentavano nelle loro forme atipiche.

Abbiamo voluto completare le nostre indagini in proposito, praticando sistematicamente in 10 casi (anche in questi non si trattava di malati affetti da pulmonite acuta lobare) accurate indagini batteriologiche del secreto congiuntivale, dopo avere con questo praticato delle culture in *brodo, agar semplice, agar glicerinato* ed inoculando poscia le culture stesse nella cavità peritoneale dei conigli.

Quale fu lo scopo precipuo di questa seconda serie di indagini? Quello di stabilire se lo pneumococco si trovi nella congiuntiva normale con maggiore frequenza di quello che non appaia dalla semplice indagine microscopica.

Ed infatti in questa seconda serie di ricerche, una sola volta su 10 (vedi osservazione VI, cap. III) nelle colture fatte con materiale congiuntivale, si rinvennero scarsi pneumococchi nella loro forma atipica con reperto molto scarso, mentre col semplice esame microscopico del materiale congiuntivale la ricerca del pneumococco era riuscita decisamente negativa. Quindi una percentuale del 10 %.

Che significa tutto ciò ?

Che il pneumococco nella congiuntiva normale di individui sani, o che soffrono di malattie che non sono quelle che clinicamente vanno sotto il nome di pulmo-

nite lobare acuta, si rinviene assai raramente e cioè con una percentuale che si aggira intorno al 10 % allorquando si ricorra però all'espediente di praticare le dovute culture del materiale congiuntivale: in caso diverso, cioè col semplice esame microscopico del secreto congiuntivale, si rinviene nella proporzione del 2.20 %, e quando lo si rinviene il reperto è straordinariamente scarso, tanto è vero che occorre esaminare molti campi microscopici di ogni singolo preparato, per poter mettere in rilievo qualche rara forma atipica del pneumococco.

I nostri risultati adunque concordano con quelli ottenuti dalla maggior parte degli autori, mentre discordano di gran lunga con quelli citati da Gasparrini.

Le indagini surriferite ci dovevano portare eziandio a studiare secondariamente la flora batterica della congiuntiva normale: così abbiamo potuto constatare che in ordine di frequenza nella congiuntiva normale di individui non affetti da pulmonite acuta lobare si trovano:

1° bacilli della xerosa;

2° forme isolate rotondeggianti di varia grandezza;

3° stafilococchi;

4° streptococchi, diplobacillo di Morax-Axenfeld, bacillo sottile (forme coteste rarissime);

5° lo pneumococco, nella proporzione che oscilla dal 2 al 10 %.

***

Le indagini praticate sovra individui affetti da pulmonite lobare acuta, hanno posto in evidenza un particolare degno di nota, cioè a dire la presenza dello pneumococco, microscopicamente dimostrabile al semplice esame del secreto congiuntivale, nella proporzione del 90 % circa (88-89 %) dei casi.

Infatti la ricerca del pneumococco sopra 45 casi, riuscì positiva 40 volte.

Vedremo presto come interpretare presumibilmente la negatività delle ricerche per il pneumococco nei 5 casi surriferiti. Intanto merita di essere segnalato all'attenzione il fatto che in 40 individui malati di pulmonite acuta lobare, la presenza del pneumocco nel secreto congiuntivale era microscopicamente dimostrabile in ogni caso, con un reperto più o meno abbondante a seconda del periodo della malattia.

In genere abbiamo osservato che nei primi giorni del processo morboso fino al 5° giorno, il reperto è abbondante: il pneumococco infatti si può presentare in coltura pura in zone isolate, mentre in altre zone isolate lo si riscontra insieme alle forme batteriche abituali della congiuntiva, tra cui per ordine di frequenza e per l'importanza numèrica occupa il primo posto il bacillo della xerosa e poscia vengono alcune forme isolate rotondeggianti anche queste resistenti al Gram.

In questo periodo della malattia predominano le forme tipiche del pneumococco: fatto questo non sempre costante potendosi riscontrare, in una proporzione che potremo chiamare uguale, tanto le forme tipiche che le atipiche.

A cominciare dal 5° o 6° giorno della malattia, i pneumococchi divengono meno numerosi, prevalgono sempre le forme atipiche, è assai difficile rinvenirli in cultura pura a zone isolate, mentre generalmente si rinvengono insieme alle forme batteriche abituali della congiuntiva, le quali divengono numericamente superiori.

La presenza nel secreto congiuntivale di qualche cellula della congiuntiva non è un fatto costante, così pure dicasi per i leucociti (polinucleati) che si riscontrano solo rarissimamente.

Dopo la crisi della malattia, discende notevolmente il valore numerico dei pneumococchi nel secreto congiuntivale; predominano di gran lunga le forme ati-

piche sulle tipiche, mentre le altre forme batteriche in ispecie il bacillo della xerosa, si fanno assai più numerose; il pneumococco è microscopicamente dimostrabile, però con reperto generalmente scarso, anche a qualche giorno di distanza dalla crisi del processo pneumonico; noi lo abbiamo rinvenuto in 18ª e anche 20ª giornata. Invece in quei casi in cui il processo pneumonitico tarda a risolvere (osservazioni 12, 15, 23, 32, 39) la presenza del pneumococco è microscopicamente dimostrabile con reperto discreto anche in 18ª-20ª giornata.

***

Abbiamo detto che sopra 45 casi di pneumonite acuta lobare in 5 di essi la ricerca del pneumococco riuscì negativa (osservazione XI, XIII, XIX, XXVIII, XXIX). Orbene essendo riuscita in questi casi negativa la ricerca del pneumococco anche nello espettorato, e quando fu possibile praticarla anche nelle culture fatte con materiale congiuntivale e collo sputo pneumonico, potremmo noi ritenere che molto verosimilmente, per i casi in parola, non si fosse trattato di forme di pulmonite lobare da pneumococco, ma bensì da altri microrganismi.

Ed in questa nostra ipotesi ci sentiamo confortati dal fatto che, ad esempio nelle osservazioni XIII e XXVIII, le quali peraltro avevano tutte le note cliniche caratteristiche di una pulmonite lobare genuina, il processo pulmonitico si era sviluppato in individui che da qualche giorno erano caduti malati di influenza.

Nell'osservazione XXIX la negatività delle ricerche del pneumococco nel secreto congiuntivale si spiega pensando che non si trattava della tipica forma lobare, ma di una forma pseudo-lobare influenzale.

Dopo coteste osservazioni quindi, potremmo concludere che per i casi speciali da noi studiati, la ricerca del pneumococco nel secreto congiuntivale con il semplice esame microscopico riuscì positiva per tutti quei casi di pulmonite acuta lobare in cui l'agente patogeno era certamente rappresentato dal pneumococco stesso.

***

È nella constatazione di questo fatto singolare che noi crediamo potere attribuire una qualche importanza ai risultati delle nostre indagini: il riscontrare cioè nelle forme di pulmonite acuta lobare da pneumococco la presenza del pneumococco stesso *microscopicamente dimostrabile* nel secreto congiuntivale.

Il fatto in sè acquista valore se si pensa che, per quei rarissimi casi in cui nella congiuntiva normale degli individui non affetti da pulmonite acuta lobare si riscontra nel secreto congiuntivale il pneumococco, il reperto è sempre *scarsissimo*, occorre praticare degli esami microscopici su vasta scala per constatare qualche forma diplococcica.

Invece secondo le nostre osservazioni non solo la ricerca del pneumococco nel secreto congiuntivale degli individui affetti da pulmonite acuta lobare è microscopicamente dimostrabile, ma il reperto, possiamo dirlo, è abbondante fino ad aversi il pneumococco in cultura pura in zone isolate, nei primi giorni della malattia, mantenendosi positivo anche nei primi giorni consecutivi alla crisi.

Degno di nota è il fatto che nei primissimi giorni del processo pulmonitico, anche in 2ª giornata di malattia, il reperto è generalmente più abbondante.

Ed allora comprendiamo agevolmente come, in alcuni casi singolari nei quali in base a tutto il complesso quadro sintomatico si dubiti della esistenza di una affezione acuta del polmone, mentre non sia possibile avere lo sputo pneumonico, i segni clinici della malattia siano poco o nulla evidenti e le notizie anamnestiche talune volte tali da fuorviarci dall'esatto giudizio diagnostico (osservazioni I, III, VI, VIII, IX, X, XVI, XX, XXI, XXXV, XLIII, XLIV), l'esame microscopico del sem-

plice secreto congiuntivale ponendo in evidenza il pneumococco, possa metterci sulla buona via per un giudizio diagnostico se non esatto, per lo meno di grande probabilità.

Con questo noi non abbiamo la pretesa di affermare che tutte le volte in cui nel secreto congiuntivale lo pneumococco è microscopicamente dimostrabile, con un reperto più o meno abbondante come quello da noi testè descritto, si debba e si possa diagnosticare un processo pulmonitico da pneumococco. Ciò non possiamo affermare, non avendo avuta l'opportunità di praticare analoghe ricerche in casi di localizzazioni extrapulmonari del pneumococco primitive o secondarie, queste ultime a processo pulmonare spento, nei quali non sappiamo se la presenza del pneumococco sia dimostrabile al semplice esame microscopico del secreto congiuntivale, come abbiamo constatato per le pulmoniti lobari acute pneumococciche.

***

Con le ricerche sperimentali noi ci proponemmo di dare la riprova sperimentale del fatto singolare da noi messo in evidenza, cioè della presenza costante del pneumococco nel secreto congiuntivale degli individui affetti da pulmonite acuta lobare pneumococcica.

Infatti preso del materiale dalla congiuntiva nei primi giorni del processo morboso, fatte le seminagioni su terreni di cultura, abbiamo avuto costantemente lo sviluppo delle tipiche colonie del pneumococco (osservazioni XLIII, XLIV, XLV); mentre abbiamo determinato, mercè l'iniezione della cultura nella cavità peritoneale del coniglio, la morte dell'animale per setticemia diplococcica prima delle 24 ore dalla avvenuta inoculazione.

Nel sangue del cuore destro rinvenimmo lo pneumococco in cultura pura, ed abbiamo potuto isolare in cultura pura il pneumococco mercè culture fatte con il sangue del cuore destro.

Nel punto d'inoculazione del liquido di cultura non abbiamo rinvenuto alcuna alterazione macroscopica, così nessuna alterazione rinvenimmo nel peritoneo, mentre la milza si presentava soltanto lievemente ingrandita. Reperto cotesto abituale, quando la morte dell'animale si verifica rapidamente in seguito a inoculazione intraperitoneale di cultura pura di pneumococco.

Al contrario le culture praticate con secreto congiuntivale di individui non affetti da pulmonite acuta lobare, riuscirono sterili per lo pneumococco, mentre si ebbe lo sviluppo di numerose colonie prevalentemente di stafilococchi (una volta soltanto su 10, come dicemmo precedentemente, si notò nell'esame microscopico della cultura qualche forma pneumococcica).

L'inoculazione intraperitoneale della cultura nel coniglio non determinò infatti lo sviluppo della tipica setticemia diplococcica.

***

Dopo la constatazione da noi fatta circa la presenza del pneumococco nella congiuntiva normale dei pulmonitici costantemente dimostrabile anche al semplice esame microscopico del secreto congiuntivale, veniva logico il domandarci la spiegazione del fenomeno.

Come interpretare la presenza del pneumococco con reperto più o meno abbondante nella congiuntiva dei pulmonitici ?

L'interpretazione non essendo abbastanza chiara, abbiamo voluto praticare ricerche isto-patologiche sopra ghiandole lagrimali di individui morti di pulmonite acuta lobare pneumococcica. Orbene, tali ricerche praticate in due casi, dei quali il primo sopra ghiandole lagrimali di individuo morto in 8ª, l'altro in 9ª giornata

di malattia, dimostrarono la presenza del pneumococco nell' interno degli acini ghiandolari con reperto straordinariamente scarso, senza alterazione alcuna nè dell'epitelio secretore, nè della membrana propria delle ghiandole lagrimali.

Questa constatazione benchè basata su due osservazioni soltanto, ci fa ritenere che molto presumibilmente la moltiplicazione dei pneumococchi nei pulmonitici, tenuto conto del reperto che si ha nel secreto congiuntivale, non avvenga nelle ghiandole lagrimali, ma bensì nella congiuntiva stessa.

Infatti se fosse ammissibile la prima ipotesi, il reperto negli esami praticati su vasta scala e su varie sezioni di ghiandole lagrimali nei due pulmonitici, sarebbe stato molto più abbondante e d'altro canto non avrebbero fatto difetto alterazioni più o meno rilevanti della tessitura delle ghiandole.

Quindi se ne deve concludere che il pneumococco, che si ritrova costantemente con reperto più o meno abbondante nella congiuntiva normale dei pulmonitici, pervenga nella congiuntiva dalla cavità nasale per via ascendente attraverso le vie lagrimali, e si moltiplichi molto presumibilmente nella congiuntiva stessa.

Si sa infatti come anche in condizioni normali si possa trovare il pneumococco come saprofita nella cavità nasale. Durante il processo pulmonitico a più forte ragione la presenza del pneumococco in essa deve essere un fatto costante, e probabilmente il pneumococco si troverà più numeroso.

Conclusioni generali.

In base alle osservazioni cliniche, alle indagini sperimentali ed isto-patologiche da noi praticate, tenuto conto delle considerazioni generali su riferite, ci sembra essere autorizzati a giungere alle *seguenti conclusioni :*

1° Nella congiuntiva degli individui sani, o se malati non affetti da processi morbosi pneumococcici, lo pneumococco, dimostrabile con il semplice esame microscopico del secreto congiuntivale, ovvero nel materiale di cultura ottenuto col secreto congiuntivale stesso, si rinviene nella proporzione che oscilla dal 2 al 10 %; il reperto è in ogni caso straordinariamente scarso ed è essenzialmente costituto dalle forme atipiche del pneumococco. Invece sono abbastanza numerose speciali forme batteriche, e cioè per ordine di frequenza:

a) bacilli della xerosa;

b) forme isolate rotondeggianti di varia grandezza;

c) stafilococchi;

d) streptococchi, diplobacilli di Morax-Axenfeld, bacillo sottile (forme queste rarissime).

2° Nella congiuntiva degli individui affetti da pulmonite acuta lobare pneumococcica, lo pneumococco è sempre dimostrabile con il semplice esame microscopico del secreto congiuntivale; tale reperto si constata nella maniera che segue:

a) i pneumococchi sono più numerosi nei primi giorni della malattia, tali possono mantenersi fino a che si verifica la crisi; questa avvenuta, il reperto, in ogni caso positivo, è meno abbondante e si può avere anche per qualche giorno (5-6-8 giorni) dall'avvenuta crisi; nei casi di pulmonite lobare a risoluzione ritardata il reperto continua ad assere positivo, però generalmente non è abbondante;

b) nei primi giorni del processo pneumonitico, nel secreto congiuntivale si rinvengono abitualmente pneumococchi in cultura pura a zone isolate, queste più o meno frequenti a seconda dei singoli casi; in altre zone insieme ai pneumococchi si rinvengono — per ordine di frequenza — bacilli della xerosa, forme isolate rotondeggianti (delle

quali alcune con un estremo allungato), stafilococchi, bacilli di Morax-Axenfeld, bacilli sottili, streptococchi; queste ultime tre forme sono però straordinariamente rare; in questo periodo della malattia, dei pneumococchi prevalgono le forme tipiche;

c) avvenuta la crisi del processo pneumonitico, i pneumococchi nel secreto congiuntivale si fanno molto meno numerosi, talune volte sono rari, e raramente si osservano in cultura pura a zone isolate, mentre più frequentemente si rinvengono pneumococchi a zone isolate insieme alle suddescritte forme batteriche, le quali peraltro si fanno più numerose; in questo periodo, a cominciare cioè dal giorno successivo alla crisi, dei pneumococchi prevalgono le forme atipiche, talune volte anzi il reperto è costituito quasi essenzialmente da queste.

3° In alcuni casi singolari, nei quali in base al complesso quadro sintomatico si dubiti dell'esistenza di un'affezione acuta del polmone, mentre le notizie anamnestiche sieno tali da fuorviarci dall'esatto diagnostico, mentre non sia possibile avere lo sputo pneumonico ed i segni clinici della malattia sieno poco o nulla evidenti, la presenza del pneumococco dimostrabile al semplice esame microscopico del secreto congiuntivale, secondo le norme testè riferite, può esserci di ausilio, diremo quasi di guida per addivenire al giudizio diagnostico, se non esatto per lo meno di grande probabilità, di pulmonite acuta lobare pneumococcica.

4. I pneumococchi che si ritrovano costantemente, con reperto più o meno abbondante, nella congiuntiva normale degli individui affetti da pulmonite acuta lobare pneumococcica molto presumibilmente pervengono nella congiuntiva dalla cavità nasale per via ascendente attraverso le vie lagrimali, e si moltiplicano nella congiuntiva stessa.

Roma, agosto 1909.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Bach. Graefes. Arch. f. Ophthalm., 1894, XL, 3, S. 130 —Idem. Arch. f. Augenheilk., 1897, XXXIV, S,. 267.

(2) Wolkowitsch. *Beitrag. zur Bakteriol. der gesunden Augen.* Wratsch., 1897, n. 17. S. 485 und n. 18, S. 523.

(3) Pich. *Ueber Mikroganismen im Conjunctivalsack.* Wiesbaden, 1897, J. F. Bergmann.

(4) Marthen. Deutschmanns Beiträge zur Aug., 1893, 12, S. 1.

(5) Bernheim. Deutschmanns Beit. zur Aug., 1893, S. 61.

(6) Lachowicz. *Ueber die Bäkterien in Conjunctivalsacke des gesunden Aug.* Arch. f. A., 1895, XXX, S. 256.

(7) Blagoweschemski. *Zur frage ueber die Aseptik der normalen Bindehaut.* J. A. Petersburg, 1895, Ref. Michel Nagels Jahresberichte, 1895, S. 288.

(8) Cirincione. *Ricerche batteriologiche ed anatomiche sulla xerosis coniunctivale.* Ann. di oftalm., 1891, XIX.

(9) Jackson. Ann. of ophth., 1901.

(10) Rymowicz. *Bakter bei Conjunctivalinfektionen.* Postemp. ok., 1901, n. 2, 6.

(11) Axenfeld Th. *Beiträge zur Atiologie der Bindehautentzündungen.* Bericht. der opkthalm. Gesellsch.. Heidelberg, 1896, S. 140

(12) Axenfeld Th. *Die Bakteriologie in der Augen.*

(12) Heinesdorff. Arch. f. Ophth., 1898, XLVI, S.

(13) Gasparrini. *Sui microrganismi della congiuntiva allo stato normale.* Annali di oftalmologia, 1893, XXII, 6, p. 488.

(14) Oertzen. *Pneumokokken auf der normalen Bindehaut.* Klin. Monatsbl. f. A., 1899, S. 432.

(15) Lawson. *The bacteriology of the normal conj. sac.* Brit. Med. Journal, 1898, 18 Juni.

(16) Heinersdorff. Arch. f. ophth., 1898, XLVI. S. 1.

(17) Gasparrini. Atti della R. Accademia dei fisiocritici di Siena, 1894, vol. 5°.

(18) Gasparrini. *Batteriologia delle congiuntività acute di mali di oftalmologia,* 1895.

(19) Gasparrini. Ann. d'oftalm., 1896, T 25, fasc. 1.

(20) Axenfeld Th. *Die Bakteriologie in der Augenheilkunde.* Verlag von Gustav Fiscker, Jena, 1907.

(21) W. Kolle e H. Hetsch. *Batteriologia sperimentale e malattie infettive.* Traduzione italiana del prof. De Blasi D. Società Editrice Libraria, 1908.

III.

Istituto di patologia generale della R. Università di Napoli

Sull'influenza di diversi gas a diverse pressioni sul pneumotorace chiuso

(Un nuovo metodo di registrazione dei movimenti respiratori)

RICERCHE

del dott. S. LA FRANCA, libero docente di patologia medica dimostrativa.

Sin dal 1880 le ricerche di Weill (1) e poi di Roger e Gilbert (2) hanno messo in evidenza le variazioni che si osservano nel tracciato respiratorio e nella pressione endopleurica e sanguigna, per l'introduzione d'aria in una delle cavità pleuriche.

È opinione comune oramai che, negli individui affetti da pneumotorace chiuso, la respirazione non soffra gravi modificazioni, poichè è possibile tuttavia la distensione dei polmoni ed il loro seguire i movimenti toracici. La pressione endopleurica, che nel pneumotorace aperto è uguale a quella dell'atmosfera ed in quello a valvola diventa maggiore, in quello chiuso rimarrebbe invariata. Tali risultati sono naturalmente dovuti al fatto che la quantità di aria contenuta nella cavità pleurica è per lo più limitata, ed anche se inizialmente considerevole, più tardi, come hanno messo in evidenza Rodes e Nicolas (3), si riduce in modo notevole. Gli esperimenti in proposito di Arow (4) hanno dimostrato che, quando si produce un pneumotorace chiuso di grado leggiero, la respirazione diventa più frequente e più superficiale, le escursioni del polmone sano diventano più piccole, mentre la pressione intrapleurale, tanto inspiratoria che espiratoria, aumenta; dal lato del pneumotorace la pressione intrapleurale diminuisce e la profondità della respirazione aumenta.

D'altra parte, altre ricerche degli stessi Weill, Gilbert e Roger hanno dimostrato un fatto che di frequente si osserva in clinica, e cioè che il passaggio del pneumotorace aperto in chiuso è accompagnato subito da un rallentamento della respirazione, prima frequentissima, e da una diminuzione dell'ampiezza delle respirazioni, fatto che è stato messo in rapporto con un riflesso che si originerebbe nella pleura per l'entrata violenta dell'aria.

Tenuti presenti questi fatti, mi è sembrato opportuno studiare il comportamento della respirazione nella iniezione endo-pleurale di aria e di altri gas (O_2, H_2, CO_2) in diverse quantità e sotto diverse pressioni.

Metodo di ricerca.

Come animali di esperimento mi sono servito di cani di media grossezza, che venivano fissati, col ventre in alto, in una adatta doccia di legno, in modo da limitare, per quanto era possibile, i loro movimenti.

Con un piccolo taglio cutaneo scoprivo la settima cartilagine costale, e, dopo averla traversata con un ago ricurvo, vi legavo un filo lungo circa un metro, il

(1) Deutsches Archiv für klin. Med., Vol. 25; Weill u. Thoma, Virchow's Archiv, Vol. 75.
(2) Revue de Médecine, 1892, n. 12.
(3) Archives de Physiologie, luglio 1896.
(4) Virchow's Archiv, 1896.

quale dall'altra parte poi veniva attaccato alla asticella di un tamburo trasmettitore del Marey solidamente fissato ad un sostegno pesante situato ad una certa distanza dalle gambe posteriori del cane.

Questa semplice operazione era praticata in egual modo da ambedue i lati del torace.

I 2 tamburi trasmettitori comunicavano rispettivamente con due capsule del Marey, collocate, una sopra l'altra, sullo stesso sostegno e munite di eguali leve scriventi.

Si comprende subito che, durante la inspirazione, per la sollevazione delle costole, venivano tesi i fili, le asticelle dei tamburi trasmettitori si abbassavano e comprimevano le membrane di questi tamburi, e quindi contemporaneamente si innalzavano le penne delle capsule registratrici. Nei tracciati, adunque, gli innalzamenti corrispondono alle inspirazioni.

Si incominciava col prendere un tracciato in condizioni normali e poi se ne prendevano altri nelle varie condizioni dell'esperimento.

Il gas da iniettare veniva raccolto in un cilindro graduato, munito di un tappo di gomma, attraversato da due tubi di vetro, dei quali uno era messo in rapporto, a mezzo di un lungo tubo di gomma, con un vaso pieno d'acqua, portabile, per mezzo di una carrucola, a diverse altezze; all'altro tubo di vetro era innestato un altro tubo di gomma, che all'estremo libero portava un ago da ipodermoclisi. Tutto il sistema si chiudeva a mezzo di pinze, aprendo le quali veniva a passare tanta acqua nel cilindro graduato quanti cmc. di gas fuoruscivano da esso. L'ago veniva infisso facendolo strisciare nel margine supero-posteriore della costola, procurando di entrare in cavità durante la fase espiratoria.

Il vaso pieno d'acqua, che determinava la pressione in ogni esperimento, fu portato a tre altezze diverse, le quali altezze corrispondono rispettivamente a 130, 390, 650 mm. di mercurio. Tali quindi erano le pressioni a cui si manteneva il gas iniettato nella cavità pleurica.

I tracciati erano presi su un cilindro girante, che compiva in media un giro ogni 8'-10', ed il tempo era segnato a mezzo dell'orologio di Jacquet.

Esperimenti con l'aria.

Esperimento I.

Aria iniettata nella cavità pleurica destra con una pressione di 130 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione — Destra — mm.	Altezza della inspirazione — Sinistra — mm.	Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
Prima dell'iniezione dell'aria.	..	7	7	0'.2"	0'.1"	20
Dopo l'iniezione dell'aria. . .	100	14 (1)	13	0'.2"	0'.1"	20
	200	6	8	0'.2"	0'.1"	20
	300	6	9	0'.2"	0'.1"	20
	600 (2)	4	14	0'.2"	0'.1"	20
	1000 (3)	3	10	0'.2"	0'.05"	20 4

(1) Tali valori sono stati ricavati durante la penetrazione dell'aria; dopo pochi secondi l'altezza della inspirazione scende a mm. 6 nel lato del pneumotorace e 7 nel lato sano.

(2) Il cane è agitatissimo, ha dispnea; emette lamenti. I valori riportati indicano la respirazione dopo che il cane si è calmato.

(3) Come sopra.

ESPERIMENTO II.

Aria iniettata nella cavità pleurica destra con una pressione di 390 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm. —			
Prima dell'iniezione dell'aria .	..	10	10	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione dell'aria. . .	100	13	12	0'.1"	0'.1"	30
	200	12	12	0'.1"	1'.1"	20
	300	8 (1)	11	0'.1"	0'.1"	30
	600 (2)	6	11	0'.2"	0'.2"	15
	1000 (3)	4	11	0'.1"	0'.2"	20

(1) L'altezza della inspirazione è ineguale nei vari atti respiratori.

(2) Il cane s'agita violentemente, ha dispnea intensissima, emette lamenti. Quando si calma vien preso il tracciato. L'altezza della inspirazione è ineguale come ineguale è la durata di ogni pausa e di ogni atto respiratorio.

(3) Come sopra.

ESPERIMENTO III.

Aria iniettata nella cavità pleurica destra con una pressione di 650 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione dell'aria .	..	9	9	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione dell'aria. . .	100	14	12	0'.2"	0'.1"	20
	200	8	12	0'.2"	0'.1"	..
	300 (1)	5	11	0'.2"	0'.1"	..
	600 (2)	3	9	0'.4"	0'.5"	..
	1000 (3)	1	9	0'.3"	0'.2"	..

(1) Il cane si agita, ha dispnea fortissima. Dopo che si è calmato vien preso il tracciato. La inspirazione è ineguale, come ineguale è la durata delle diverse fasi respiratorie.

(2) Come sopra. Quando l'animale si calma, si notano respirazioni profonde seguite da pause lunghe ed alternantisi con gruppi di respirazioni superficiali. I valori riportati riguardano le respirazioni profonde.

(3) Come sopra. Si notano gli stessi fatti. L'altezza della inspirazione è minore della precedente tanto nelle inspirazioni profonde che in quelle superficiali.

Dai valori riportati nelle precedenti tabelle e da quelli ottenuti in altri esperimenti, che ometto per brevità, risulta che:

1° L'altezza della inspirazione, meno un fugace aumento durante la penetrazione dell'aria, si abbassa nel lato del pneumotorace a misura che maggior quantità di aria viene introdotta, ed a misura che maggiore è la pressione sotto cui l'aria viene iniettata. Nel lato sano si ha un aumento di fronte al normale; però questo aumento tende ad annullarsi con l'aumentare della quantità di aria e del grado di pressione esercitata.

2° Il numero delle respirazioni varia; però si può dire che per piccole quantità di aria il ritmo si fa più frequente, e tende a rallentarsi poi con l'aumento del volume d'aria nella cavità pleurica. A misura che aumenta il grado di pressione sotto cui l'aria viene iniettata, da una quantità di 300 cmc. in poi, si ha tendenza all'aritmia respiratoria.

3° L'iniezione di una certa quantità d'aria (600 cmc.) nella cavità pleurica provoca nel cane, in primo tempo, agitazione, dispnea. Tali fatti si producono anche per quantità d'aria minore iniettata sotto maggiore pressione.

Esperimenti con l'anidride carbonica.

Esperimento IV.

CO_2 iniettata nella cavità pleurica destra con una pressione di mm. 130 di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione di CO_2. .	..	6	6	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione di CO_2 . . .	100	15	15	0'.2"	0'.1"	20
	200	18	18	0'.2"	0'.1"	20
	300	23 (1)	24	0'.2"	0'.1"	..
	600 (2)	12	14	0'.2"	0'.1"	20
	1000 (3)	8	12	0'.2"	0'.1"	20

(1) Le respirazioni sono ineguali sia per altezza della inspirazione, sia per durata dell'atto respiratorio e della pausa. I valori riportati sono quelli delle respirazioni più profonde.

(2) Dispnea intensissima, il cane si agita ed emette lamenti. Il tracciato è preso dopo 3', quando l'animale s'è calmato.

(3) Come sopra. Il tracciato è preso dopo 2'.

ESPERIMENTO V.

CO_2 iniettata nella cavità pleurica destra con una pressione di mm. 390 di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione del gas .	..	9	9	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	15	10	0'.2"	0'.1"	20
	200	19	16	0'.2"	0'.1"	20
	300 (1)	22	20	0'.2"	0'.1"	20
	600 (2)	20	16	0'.2"	0'.1"	20
	1000 (3)	12	16	0'.4"	0'.5"	6.6

(1) L'animale si agita, emette lamenti, ha dispnea. Il tracciato è preso dopo 3'.
(2) Dispnea intensissima, agitazione notevole. Il tracciato è preso dopo 5'. La respirazione è ineguale. I valori riportati sono i più alti.
(3) Come sopra. Il tracciato è preso dopo 4'. Vi è ineguaglianza nella durata della pausa.

ESPERIMENTO VI.

CO_2 iniettata nella cavità pleurica destra con una pressione di mm. 650 di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione del gas .	..	12	12	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	23	16	0'.2"	0'.2"	15
	200	16	18	0'.2"	0'.1"	20
	300 (1)	18	16	0'.2"	0'.3"	12
	600 (2)	21	17	0'.3"	0'.1"	..
	1000 (3)	..	..	..	..	..

(1) L'animale si agita, ha dispnea. Il tracciato è preso dopo 2', quando il cane si calma.
(2) Come sopra. Il tracciato è preso dopo 6'. Le respirazioni sono ineguali in maggioranza superficiali, intercalate da profonde inspirazioni. I valori riportati sono i più alti.
(3) A misura che si inietta il gas nel cavo pleurico, la respirazione si fa più frequente; indi il ritmo, giunto al massimo, si rallenta e poi gradualmente ritorna frequente.

Dai valori riportati nelle precedenti tabelle risulta che:

1° L'altezza dell'inspirazione aumenta sin dalla iniezione della quantità più piccola di CO_2 e ciò si mantiene fino a quando il volume del gas iniettato raggiunge i 1000 cmc. Nel caso in cui questa quantità di gas è stata iniettata sotto la massima pressione, le inspirazioni sono divenute bassissime per pochi secondi e poi, via via, sono ritornate ad una certa altezza, mai però superiore all'altezza normale.

2° Il numero delle respirazioni per minuto dapprincipio aumenta; diminuisce poi notevolmente dopo introduzione della massima quantità del gas, specialmente sotto pressioni elevate.

3° L'agitazione, la dispnea, vengono provocate con una minore quantità di CO_2 c he di aria. Anche qui la pressione influenza il determinarsi e la durata del fenomeno.

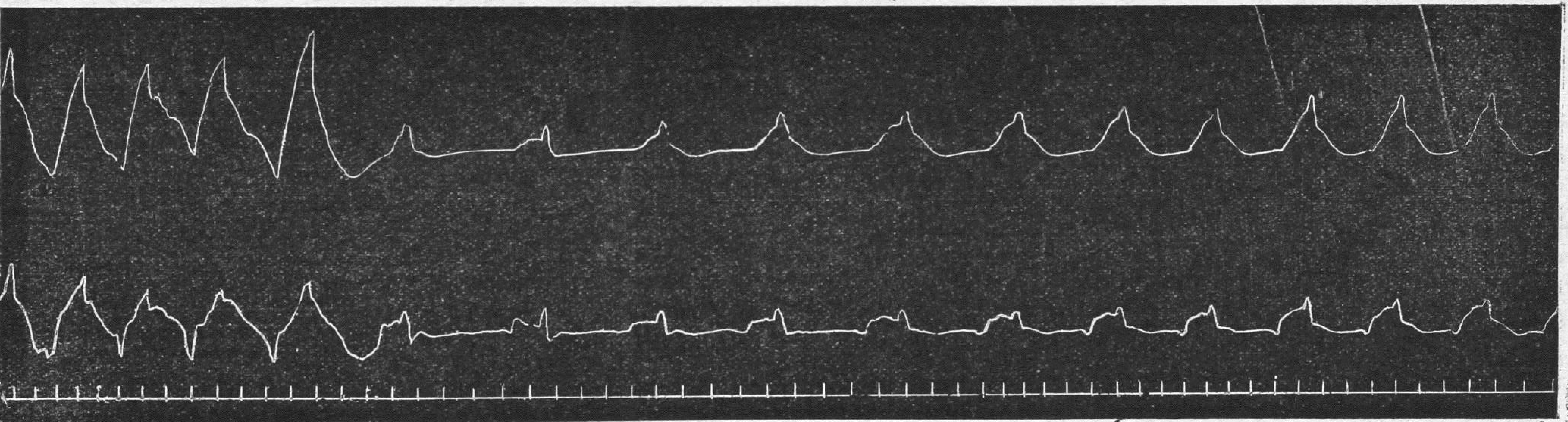


Fig. 1.ª

Pneumotorace destro. — Iniezione di 1000 cmc. di CO_2 con una pressione di 650 mm. di Hg.

Il tracciato superiore è quello di destra.

A sinistra del tracciato: respirazione durante l'iniezione del gas; nel mezzo: respirazione dopo l'iniezione. A destra le inspirazioni ritornano a poco a poco.

Tempo in secondi.

Esperimenti con l'ossigeno.

Esperimento VII.

Ossigeno iniettato nella cavità pleurica destra con una pressione di 130 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione del gas .	..	11	11	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	14	13	0'.2"	0'.2"	15
	200	14	13	0'.2"	0'.2"	15
	300 (1)	14	13	0'.2"	0'.2"	15
	600 (2)	22	20	0'.2"	0'.1"	..
	1000 (3)	14	18	0'.2"	0'.1"	..

(1) Il cane s'agita leggermente; ha respiro lievemente affrettato, ineguale.
(2) Il cane s'agita furiosamente. Il tracciato è preso dopo 3'. Le respirazioni sono tuttavia ineguali.
(3) Come sopra.

Esperimento VIII.

Ossigeno iniettato nella cavità pleurica destra con una pressione di mm. 390 di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione del gas .	..	16	16	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	20	18	0'.2"	0'.1"	20
	200	21	18	0'.2"	0'.1"	20
	300 (1)	20	18	0'.2"	0'.1"	20
	600 (2)	24	30	0'.1"	0'.3"	15
	1000 (3)	23	26	0'.1"	0'.3"	..

(1) Il cane s'agita. Il tracciato è preso dopo 1'.
(2) Il cane s'agita furiosamente; il tracciato è preso dopo 3'.
(3) Come sopra. Le respirazioni sono ineguali.

ESPERIMENTO IX.

Ossigeno iniettato nella cavità pleurica destra con una pressione di 650 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione del gas .	..	15	15	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	20	20	0'.1"	0'.1"	30
	200	20	20	0'.1"	0'.1'	30
	300 (1)	21	24	0'.1"	0'.1"	30
	600 (2)	18	21	0'.1"	0'.1"	30
	1000 (3)	9	16	0'.2"	0'.1"	20

(1) Il cane si agita furiosamente. Il tracciato è preso dopo 4'.
(2) Come sopra. Il tracciato è preso dopo 2'.
(3) Come sopra Il tracciato è preso dopo 6'.

Dai valori riportati nelle precedenti tabelle risulta:

1° L'altezza dell'inspirazione aumenta con l'iniezione di ossigeno nel cavo pleurico, e tale aumento, che si mantiene costante in ogni serie di esperimenti, è maggiore a misura che più alta è la pressione sotto cui viene iniettato.

Nel caso della maggiore quantità di gas, iniettato sotto la massima pressione, la inspirazione è diminuita di altezza per poco tempo soltanto.

2° Il numero delle respirazioni, che si mantiene invariato nell'esperimento eseguito con la pressione più bassa, aumenta quando la pressione è media o alta, meno che nell'iniezione della maggior quantità di gas.

3° L'animale si agita ed ha dispnea non appena nella cavità pleurica si raggiunge il volume di 300 cmc. di gas.

Esperimenti con l'idrogeno.

ESPERIMENTO X.

Idrogeno iniettato nella cavità pleurica destra con una pressione di 130 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
		Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Prima dell'iniezione del gas .	..	12	12	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	9	10	0'.2"	0'.3"	12
	200	8	14	0'.2"	0'.2"	15
	300	16	22	0'.2"	0'.1"	20
	600	22	30	0'.2"	0'.2"	15
	1000	16	31	0'.2"	0'.5"	6

ESPERIMENTO XI.

Idrogeno iniettato nella cavità pleurica destra con una pressione di mm. 390 di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione Destra — mm.	Altezza della inspirazione Sinistra — mm.	Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
Prima dell'iniezione del gas .	..	10	10	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	14	26	0'.2"	0'·2"	15
	200	20	29	0'.2"	0'.2"	15
	300 (1)	18	30	0'.2"	0'.1"	20
	600	14	30	0'.2"	0'.2"	15
	1000 (2)	6	30	0'.2"	0'.2"	..

(1) Il cane ha una fugace agitazione. Le prime respirazioni sono profonde e rare, poi si fanno più freqnenti.

(2) Le respirazioni sono aritmiche sia riguardo all'altezza dell' inspirazione sia riguardo alla durata degli atti e della pausa respiratoria. I valori segnati sono i più alti ottenuti.

ESPERIMENTO XII.

Idrogeno iniettato nella cavità pleurica destra con una pressione di 650 mm. di Hg.

	Quantità di gas iniettato — cmc.	Altezza della inspirazione Destra — mm.	Altezza della inspirazione Sinistra — mm.	Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
Prima dell'iniezione del gas .	..	10	10	0'.2"	0'.2"	15
Dopo l'iniezione del gas . . .	100	13	26	0'.2"	0'2."	15
	200	15	24	0'.2"	0'.2"	15
	300	11	21	0'.2"	0'.2"	15
	600	5	20	0'.2"	0'.4"	10
	1000 (1)	2	18	0'.3"	0'.4"	..

(1) Respirazioni ineguali.

Dai valori riportati nelle precedenti tabelle risulta:

1° L'altezza della inspirazione, sin dal principio delle iniezioni di H_2 nel cavo pleurico, si abbassa, e più nel lato offeso che nel sano, indi aumenta, specialmente

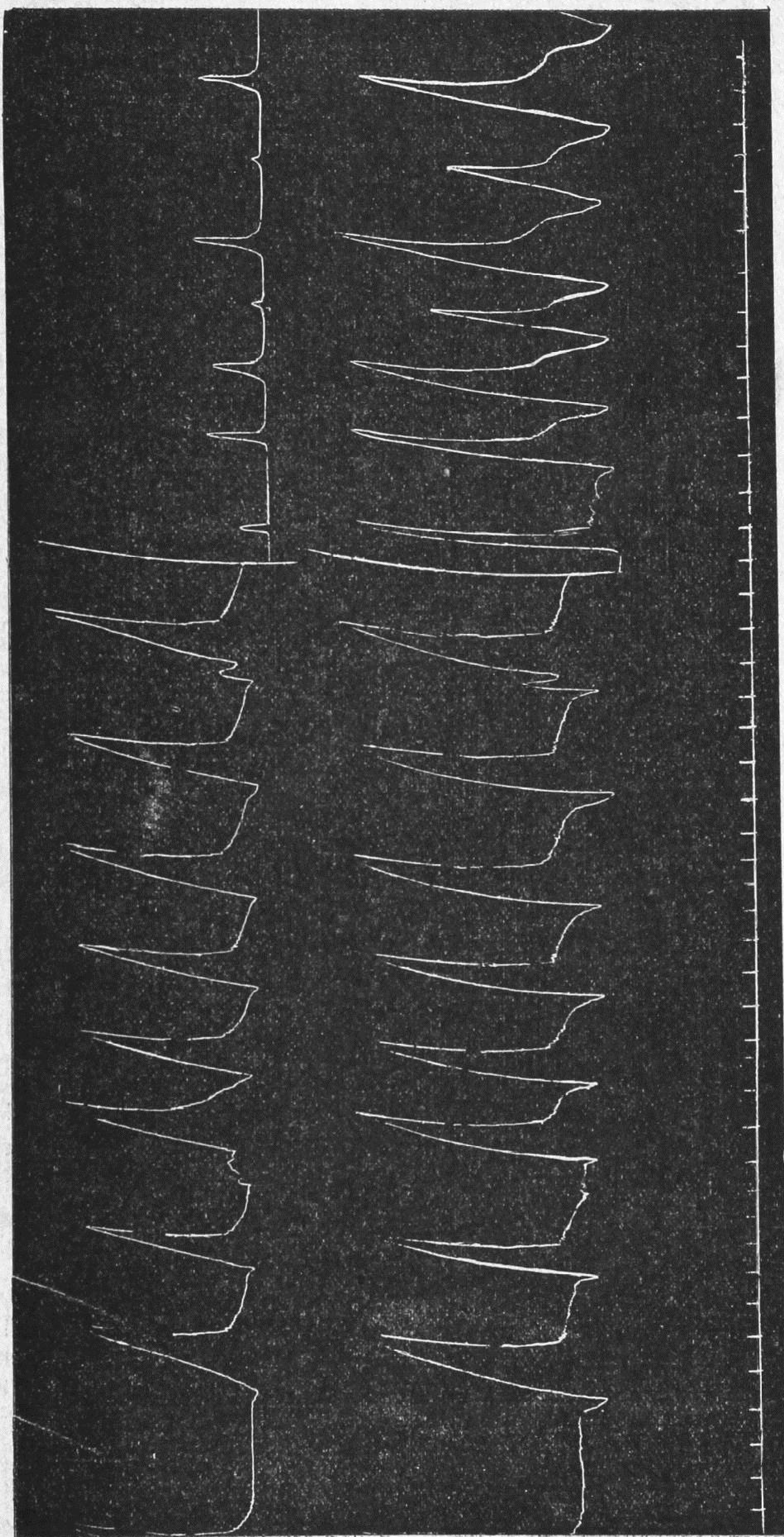


FIG. 2.ª

Pneumotorace destro. — Iniezione di 1000 cmc. di H_2 con una pressione di 390 mm. di Hg.
Il tracciato superiore è quello di destra.
A sinistra del tracciato: respirazione durante l'iniezione del gas; a destra dopo l'iniezione dell'intiera quantità.
Tempo in secondo.

nel lato sano, mentre nel lato offeso quando si raggiunge il maggior volume di gas, diminuisce, senza però scendere sino ai valori normali. A misura che aumenta la pressione, sotto cui è iniettato il gas, diminuisce l'altezza della inspirazione del lato offeso, e, quando la quantità di gas iniettato raggiunge il massimo, le inspirazioni diminuiscono assai.

2° Il numero delle respirazioni si mantiene presso che normale o con lievi oscillazioni, fino a che non si è iniettata la quantità massima; ma quando si è raggiunta questa, il ritmo si rallenta assai.

Da questi esperimenti risulta che la meccanica respiratoria si modifica a seconda della quantità di gas che viene iniettata nella cavità pleurica, a seconda della pressione sotto cui il gas si trova e, infine, anche secondo la natura del gas introdotto. Spesso le modificazioni dei movimenti del torace sono diverse nelle due metà di esso.

Quando si inietta aria, la inspirazione diviene meno valida a misura che aumenta la quantità di gas introdotto e che la pressione di questo s'innalza.

Quando si inietta CO_2 in media quantità aumenta invece la profondità inspiratoria e diminuisce poi se questo gas è molto e a forte pressione.

Se nel cavo pleurico s'introduce ossigeno, la profondità inspiratoria aumenta a misura che maggiore è la pressione a cui sottostà il gas iniettato. Quando poi si inietta una quantità massima di gas, la inspirazione diminuisce per breve tempo e poi di nuovo si fa più profonda.

Differente appare invece l'influenza dell'H_2, giacchè, a misura che maggiore quantità viene iniettata nel cavo pleurico, si abbassa la respirazione e vi è una differenza notevolissima fra il lato offeso e il lato sano.

Il ritmo respiratorio, dopo l'introduzione dell'aria in una delle cavità pleuriche, si affretta quando l'aria venga iniettata in grande quantità ed a forte pressione. Ciò si verifica pure dopo l'introduzione di CO_2. Dopo l'iniezione di O_2, il ritmo si mantiene dapprincipio invariato, e si affretta quando la quantità e la pressione del gas aumentano. Per iniezione di H_2, il ritmo respiratorio non si altera notevolmente e si rallenta assai quando la quantità di gas iniettato è molto grande.

Conclusioni.

L'A., servendosi *di un nuovo metodo di registrazione dei movimenti respiratori*, ha studiato il comportamento della respirazione nella iniezione endopleurale di aria e di altri gas (O_2, H_2, CO_2) in diverse quantità e sotto diverse pressioni.

I risultati ottenuti in questi esperimenti sono che la meccanica respiratoria si modifica a seconda della quantità di gas che viene iniettata nella cavità endopleurica, a seconda della pressione sotto cui questo gas si trova e, infine, anche a seconda della natura del gas introdotto.

Queste modificazioni dei movimenti del torace sono diverse nelle due metà di esso. L'A. descrive tali modificazioni per quanto riguarda la profondità inspiratoria e il ritmo respiratorio.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVII Roma, marzo 1910 Vol. XVII-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

DAL SERVIZIO DEL PROF. WIDAL ALL'OSPEDALE COCHIN DI PARIGI

Contributo alla conoscenza delle "Azotemie„

per il dott. PIETRO RONDONI.

I classici lavori di Widal e dei suoi allievi hanno condotto ad una concezione dualista dei fenomeni compresi sotto la denominazione vaga ed inesatta di *uremia*. Widal dà importanza diversa ai disturbi di eliminazione renale dei due diversi ordini di sostanze che rappresentano per così dire i due tipi fondamentali dei materiali che il rene ha per funzione di separare dal sangue: da un lato i prodotti del metabolismo proteico, rappresentati da corpi svariati e principalmente dall'urea, il meglio noto ed il più facilmente dosabile; d'altro lato i sali inorganici, a significato biologico ben diverso, eliminantisi molto probabilmente per un meccanismo di semplice filtrazione glomerulare (mentre l'urea si elimina per secrezione tubulare), aventi proprietà fisico-chimiche del tutto differenti (molecole piccole, dissociabili elettroliticamente), e fra i sali il cloruro di sodio come il più importante, forse praticamente il solo importante.

I due ordini di eliminazione, quella dei corpi azotati e quella dei cloruri, possono essere turbati indipendentemente l'uno dall'altro: si può cioè avere una dissociazione delle funzioni eliminatrici renali: e possono aversi *due* quadri clinici del tutto differenti, con prognostico ed indicazioni terapeutiche diverse, quello cioè della *azotemia*, per ritenzione di azoto, rappresentato sopratutto in pratica dall'azoto ureico, e quello della *ritenzione dei cloruri*. Naturalmente le due forme di ritenzione, quella per l'azoto e quella per i cloruri, possono coesistere; ed allora si ha una riunione dei sintomi e dei pericoli provenienti dall'una e dall'altra.

Quando è la eliminazione dei cloruri, o, in genere, dei sali, degli elettroliti, che è ostacolata, allora gli edemi dominano la scena: su questo punto, della relazione stretta degli edemi alla ritenzione dei cloruri, Widal si trova d'accordo con Strauss, v. Korànyi e tutti gli autori più rinomati.

Quando invece il rene è ostruito per le scorie azotate, per l'urea, quando cioè esiste lo stato di *azotemia pura*, allora abbiamo essenzialmente un quadro di uremia *secca*, vale a dire senza comparsa di edemi per *accumulo* e *anomala distribuzione* di acqua nei tessuti. Il merito di Widal consiste nell'affermazione costante di questa distinzione precisa: i cloruri ritenuti nell'organismo rifluiscono verso la profondità dei tessuti, negli spazi interstiziali, ove tendono ad elevare la pressione osmotica, mettendo così in pericolo la vita degli elementi cellulari: per evitare ciò una corrente d'acqua accorre verso questi spazi interstiziali e le sierose, ed ecco gli edemi e l'idropisia costituiti. L'urea al contrario non tende a refluire verso i tessuti, ma si accumula nel sangue, cercando di vincere la resistenza alla eliminazione offerta dal rene ammalato; Widal e Javal dicono giustamente che l'urea è un corpo fatto in vista della eliminazione renale, non avente nessuna funzione utile a compiere nell'organismo, una scoria inutilizzabile, e si capisce come essa debba quindi accumularsi nel sangue, dirigendo per così dire i suoi sforzi dal lato degli emuntori, senza alcuna tendenza a refluire verso la profondità dei tessuti; naturalmente l'urea non si accumula nel sangue in modo indefinito, perchè quando il tasso ureico ha raggiunto un certo valore, l'ostacolo renale viene ad esser superato, ed una eliminazione si stabilisce, che può anche corrispondere all'azoto alimentare, e può mascherare la presenza della azotemia, se ci si limitasse soltanto a dosare l'azoto urinario ed a compararlo con quello alimentare; infatti è un altro merito della scuola di Widal quello di avere insistito sulla importanza del dosaggio dell'urea *nel sangue*, come unico mezzo sicuro di svelare la ritenzione azotata; l'esame delle orine è insufficiente, a causa di questa specie di meccanismo regolatore illustrato da Widal e Javal, per cui il rene può sotto una *pressione ureica* aumentata forzare il proprio lavoro di eliminazione e mettere la uscita di N in accordo colle entrate, almeno per un certo tempo, fino a tanto che non si arriva all'ostruzione assoluta.

Questa dottrina dualista della insufficienza renale e dell'uremia non è completamente condivisa da tutti: in Francia bisogna ricordare i lavori e le teorie di Achard e dei suoi allievi, i quali nella genesi degli edemi dànno più o meno importanza a *tutte* le sostanze ritenute, anche all'urea, e la ritenzione stessa attribuiscono non solo al rene, ma fanno intervenire dei fattori interstiziali: l'urea per loro si accumulerebbe *primitivamente* nei tessuti, e vi richiamerebbe poi l'acqua ed il cloruro di sodio. Ambard non nega l'importanza della ritenzione del cloruro di sodio a livello del rene nella patogenesi degli edemi; però accentua molto l'ufficio linfagogo e edematogeno di sostanze ritenute, più complesse che l'urea, veri albuminoidi tossici sul genere dei linfagoghi di I ordine di Heidenhain.

Lo scopo mio non è di occuparsi dell'origine degli edemi brightici: bisognerebbe allora ricordare il recente lavoro di Timofeew, che parla dell'azione linfagoga di sostanze provenienti dalla distruzione del parenchima renale, dette *nefroblaptine*; occorrerebbe ricordare le esperienze pure recentissime di M. Fleisher, M. Hoyt e Leo Loeb, su l'azione antagonista di certi ioni, secondo le quali i sali di Ca avrebbero pure importanza nella produzione degli edemi; eppoi dovrei riportare per esteso tutti i lavori di Strauss, Richter, v. Korányi. Io mi limito qui ad affermare che la più gran parte degli autori sono contrari alle idee di Achard, Loeper, Paisseau, che l'urea abbia una importanza qualunque nella genesi degli edemi: l'azotemia non è responsabile degli edemi brightici.

V. Korányi, specialmente autorevole in questo campo, dice queste testuali parole (a pag. 160 del 2º vol. del Trattato di v. Koranyi e Richter: *Physikalische Chemie und Medizin*): « la notevole influenza del cloruro di sodio e la nessuna importanza dell'aumentata ritenzione dei prodotti di disintegrazione degli albuminoidi devono esser riconosciuti come fatti molto evidenti e in opposizione alle mie antecedenti supposizioni »; quest'autore conclude che la ritenzione degli elettroliti è la causa della ritenzione d'acqua, che sarebbe uno dei momenti, ma non il solo, della formazione degli edemi: e rileva giustamente come nelle esperienze di *azoturia alimentare* di Achard e Paisseau sui nefritici l'urea introdotta per bocca dava delle ben piccole elevazioni di peso in paragone a quelle che si hanno col Na Cl (come nel malato classico di Widal e Javal). Anche Ambard dice che l'urea non saprebbe richiamare nelle sierose della acqua salata per produrre della idropisia e rigetta il valore dimostrativo della esperienza di Achard e Paisseau (l'iniezione di urea nel peritoneo di un ascitico avrebbe prodotto un aumento dell'ascite). Strauss pure mantiene e sostiene la distinzione fondamentale fra le due ritenzioni, clorurata e azotata, gli edemi essendo l'appannaggio solo della prima.

Per terminare l'esposizione delle idee di Widal bisogna soggiungere che non ci sarebbe un rapporto stretto fra tipo della ritenzione e forma anatomica della nefrite: che tuttavia si può ammettere che, gli edemi predominando nelle forme parenchimatose, le forme secche sono più spesso delle nefriti interstiziali; Widal riconosce con Javal che, se non vi sono edemi senza ritenzione di Na Cl, vi sono pur tuttavia qualche volta delle ritenzioni clorurate che restano secche; ora, secondo Ambard, anche la ritenzione clorurata secca sarebbe più frequente nelle forme interstiziali. Widal e Abrami hanno pubblicato un caso di ittero grave infettivo, con uremia secca e azotemia dove i reni erano quasi illesi all'esame istologico: l'urea arrivava nel siero di sangue alla dose di gm. 5.09 per litro: tal caso dimostra che la ritenzione ureica può presentarsi a causa di disturbi della funzione renale non aventi una espressione anatomica accentuata.

La prognosi dell'azotemia secondo Widal e Javal è molto grave, quando il tasso d'urea passa 1 gm. per litro di siero ; le cifre di 3-4 gm. ‰ si osservano sempre noi periodi terminali della malattia renale. Per giudicare delle cifre più basse, si devono rapportare queste alla quantità di albuminoidi ingeriti (indice della ritenzione ureica): poichè lo stesso contenuto in urea del siero può essere normale per una alimentazione ricca in azoto, o può essere troppo elevato e tradire una ritenzione per una alimentazione povera in albuminoidi.

Widal e Ronchèse avrebbero trovato nel siero degli azotemici una modificazione del rapporto: $\frac{\text{N ureico}}{\text{N totale di ritenzione}}$ nel senso di aumento; mentre che quest'indice è normalmente 80/100 (vale a dire che solo il 20 % dell'azoto di ritenzione del siero è rappresentato da corpi diversi dall'urea), esso indice salirebbe nell'uremia fino a 92/100 e 96/100; ciò vuol dire che l'azoto ureico sarebbe aumentato alle spese dell'azoto *non* ureico; l'ammoniaca, i corpi purinici, la creatina sarebbero aumentati nel siero degli uremici azotemici meno che l'urea e non in proporzione con questa. Su questo punto Widal è in opposizione con Strauss, che crede ad un aumento assoluto e *relativo* dell'ammoniaca, come espressione della tendenza ad una acidificazione dell'organismo.

Le azotemie viste da Widal nel corso delle nefriti oscillano entro limiti assai variabili: la più elevata sarebbe stata di gm. 4.68 °/₀₀ d'urea nel siero. V. Jaksch ha visto un caso di avvelenamento per ossicianato di mercurio, dove il tasso d'urea montò a gm. 5.85 °/₀₀ dopo lo sviluppo di una nefrite tossica, mentre che esso era solo di gm. 0.48 °/₀₀, del tutto normale, sempre durante l'avvelenamento, ma *avanti* la esplosione della nefrite.

I sintomi clinici dell'azotemia secondo Widal e Javal sono due, tipici e fondamentali: l' *inappetenza* assoluta, ostinata, con o senza nausea e vomiti, ed il *torpore* grave, una sonnolenza con prostrazione, che può talora arrivare al coma completo, ma che più spesso, quando è in causa l'azotemia pura e sola, quando non vi sono infiltrazioni edematose dei centri nervosi, non esclude la conservazione della conoscenza, la pena generale, la sensazione della morte prossima.

L'albuminuria è messa da Widal più sul conto dell'edema renale nel corso della ritenzione clorurata; nel corso della azotemia essa può essere trascurabile.

Un aumento della concentrazione molecolare del siero accompagnerebbe sempre la ritenzione azotata; Widal e Javal dicono di non aver mai visto come Strauss delle grandi azotemie con δ normale; δ è sempre più o meno abbassato e questo abbassamento non può essere dovuto che a dei corpi non dissociabili elettroliticamente, perchè la resistenza elettrica del siero resta la stessa che al normale o quasi (v. Korányi, Viola, Rossi, Ceconi, Engelmann, Schönborn, Bickel e Fränkel); ora fra questi corpi il più importante è certo l'urea, e con ragione si può vedere nell'aumento dell'urea nel siero una delle cause dell'abbassamento anormale di δ, forse una delle più importanti, senza negare che altri momenti possono essere in giuoco, e senza affermare una proporzionalità costante fra N di ritenzione e δ, che Strauss giustamente rifiuta, tanto meno poi affermando con Lindemann che l'aumento della pressione osmotica dei liquidi dell'organismo è *la causa* dell'uremia.

Poichè il prof. Widal ha avuto la bontà di permettermi di lavorare nel suo laboratorio e di pubblicare alcuni casi del suo servizio (del che sento il dovere di esprimergli qui la mia più viva gratitudine), posso anch'io portare un modesto contributo alla questione delle azotemie, riferendo i risultati degli esami chimici praticati e riassumendo le storie cliniche messe a mia disposizione.

L'esame chimico del siero è il miglior mezzo per scoprire l'azotemia; Paisseau sembra nella sua tesi essere di diversa opinione; egli crede che una ritenzione di urea possa essere mascherata da meccanismi regolatori, tali la derivazione verso i tessuti, l'eliminazione per vie supplementari, la diluizione per aumento della massa del sangue. Però, perchè una derivazione verso i tessuti si avveri, bisognerebbe che il tasso d'urea nel sangue fosse già fortemente aumentato, al punto che una derivazione verso i tessuti, *sempre secondaria*, non sarebbe capace di diminuire gran che la quantità di urea contenuta nel sangue e tanto meno abbassarla fino al tasso normale. Il tasso ureico nei liquidi d'edema, d'ascite, nel liquido cefalo-rachidiano, è in generale inferiore o tutto al più eguale a quello del siero sanguigno (Widal e Javal, Widal e Froin); infatti, come si è detto, l'urea non ha tendenza, come il Na Cl, a refluire verso i tessuti, essa tende ad eliminarsi, portando i suoi sforzi sull'epitelio renale, e, se si spande a monte del circolo sanguigno, per così dire, ciò accade per una specie di rigurgito, come un liquido che trabocca da un vaso troppo pieno e che trabocca solo quando il vaso è pieno e perchè è pieno.

Il solo caso che Widal ha visto di tasso ureico più elevato in una sierosità che nel sangue sarebbe quello da lui pubblicato insieme ad Abrami, l'azotemia secca nel corso di un ittero grave, dove c'erano gm. 5.09 d'urea per litro di siero nel sangue e gm. 7.64 nel liquido cefalo-rachidiano. Qui dunque la derivazione verso delle cavità sierose aveva avuto luogo in un modo tutto speciale, e, oso dire, poco facilmente spiegabile; eppure non aveva scancellato l'imponente azotemia. Forse anche in tal caso ciò che era tanto aumentato nel liquido cefalo-rachidiano non era solo dell'urea, ma erano forse anche altri prodotti azotati di regressione, capaci di sviluppare dell'azoto sotto l'influenza dell'ipobromito di sodio.

Gli stessi argomenti possono applicarsi alla possibilità dell'eliminazione per vie vicarianti, la quale non è giammai tale da produrre la scomparsa completa della ritenzione nel sangue; e d'altro lato non esisterebbe senza di questa, o cesserebbe dal momento che l'accumulo nel siero non fosse più rilevante. Per quello che riguarda la diluizione del siero, dovuta all'aumento della massa sanguigna, non è a negarsi che essa veramente potrebbe provocare una diminuzione del tasso ureico nell'unità di volume di siero; ma questa diluizione, questa *idroemia,* è dovuta piuttosto alla ritenzione dei cloruri, o, per dirlo con A. von Korányi, degli elettroliti; essa esiste sopra tutto cogli edemi, essa è un vero edema del sangue (Hammerschlag, Askanazy, Stintzing e Gumprecht, Strauss), essa quindi non falsa il nostro giudizio sulla ritenzione di urea, basato sul risultato dell'esame del siero di sangue, quando si abbia a fare con azotemie pure, con uremie secche; tutto al più si dovrà tenere un certo conto di questo fattore nelle forme miste, con coesistenza di ritenzione clorurica e conseguenti edemi.

Tutto considerato, si deve ammettere che il dosaggio dell'urea nel siero è il mezzo più semplice, comodo e pratico per riconoscere l'azotemia fino dai suoi primordi.

Tale dosaggio si fa nel servizio del prof. Widal nel modo seguente: precipitazione degli albuminoidi per mezzo dell'alcool, aggiunto nella proporzione di 115 cmc. per 10 cmc. di siero (siero limpido, privo di globuli ed emoglobina); filtrazione; 100 cmc. del filtrato, corrispondenti ad 8 cmc. di siero, sono raccolti, evaporati a bagnomaria, fino ad avere una piccola quantità di liquido; in questa (corrispondente ad 8 cmc. di siero) si dosa l'urea coll'ureometro di Yvon, apparecchio a mercurio semplice ed esatto, mediante il metodo dell'ipobromito. Io ho fatto talvolta il dosaggio dell'urea, dopo avere precipitato non solo gli albuminoidi, col calore o coll'alcool, ma anche l'ammoniaca, corpi purinici, ecc., insomma tutti i composti azotati che non sono urea, per mezzo del reattivo fosfotungstico; così, operando poi all'ipobromito, si avrebbe solo lo svolgimento dell'azoto ureico, secondo gli autori classici di chimica clinica e fisiologica; io però non so se si debba dar ragione a Ronchèse, che nella sua ottima tesi asserisce che il reattivo fosfotungstico non precipita tutta l'ammoniaca, e talvolta precipiterebbe una parte dell'urea; io, per parte mia, dosando delle soluzioni titolate d'urea, dopo trattamento col reattivo fosfotungstico, ho visto che una precipitazione d'urea a freddo non aveva luogo; ma non posso escludere che qualcosa si perde quando si riduce il volume del liquido a bagnomaria, come occorre fare per l'uso dell'ureometro di Yvon (possibile distruzione dell'urea?). Talvolta ho dosato l'azoto totale di ritenzione, alla Kjeldahl, o Kjeldahl-Ronchèse.

Caso I. — D... A...., di 58 anni, carrettiere, entrato l'8 maggio 1909, morto il 12 giugno.

Non precedenti importanti, salvo un ben constatato alcoolismo (2 litri di vino e 2 assenzi al giorno).

Ha riportato per causa del suo mestiere parecchi traumatismi. Operato di varici 10 anni fa.

Da 6 anni circa sussistono tutti i sintomi del piccolo brightismo del Dieulafoy. Durante i mesi di febbraio e marzo di quest'anno fu all'ospedale per della tosse, sputo sanguinolento, emorragie dal naso, dolori addominali, edema alle gambe; gli fu trovata dell'albuminuria; la cura di declorurazione fece sparire gli edemi, lo stato generale migliorò e l'ammalato potè uscire dall'ospedale.

Adesso egli ritorna per delle epistassi, lievi emottisi, edemi alle gambe; l'esame obiettivo dimostra: pupille miotiche, faccia pallida e sofferente, ventre gonfio e teso, segni di ascite; edema bianco e doloroso alle gambe e regione lombare.

Sul cuore rumore di galoppo, ritmo assai regolare.

Polso 76. Tensione al Potain 18; arterie dure.

Fegato un po' ingrossato. Polmoni: ipofonesi all'apice destro posteriormente, ivi inspirazione rude ed espirazione soffiante; ottusità alla base del medesimo lato, con rantoli all'ascoltazione. Urine contenenti sangue; albumina in forti tracce. Si istituisce un regime latteo-declorurato, dando 3 litri di latte per giorno e delle tisane. Ecco gli esami delle orine nei primi giorni, durante i quali il malato si sente meglio:

GIORNI	Peso	Quantità delle urine	NaCl eliminato per giorno	Urea eliminata per giorno	Albumina per giorno
11 maggio	63.350	1950	7.29	13.53	Forti tracce
12 »	63.900	1500	6.16	13.05	Id.
13 »	63.100	1500	5.70	13.50	Id.
14 »	61.700	1500	5.08	13.98	Id.
15 »	60.950	1770	6.11	14.39	2.65
16 »	61.425	1300	5.59	13.47	1.56
17 »	61.200	1500	5.55	13.67	1.50
18 »	60.400	1700	4.98	14.27	1.70

Il malato perde circa due chilogrammi di peso, i cloruri escreti superano un poco, i primi giorni, di 1 gm. o giu di lì, quelli ingeriti (circa gm. 4.80 coi 3 litri di latte).

Gli edemi delle gambe scompaiono completamente, ma l'ascite persisto; di fronte a questa ascite ribelle alla declorurazione si interroga meglio il malato sulle sue abitudini potatorie, e si viene ad ammettere una cirrosi epatica complicante il brightismo e spiegante così l'ascite persistente dopo la scomparsa degli edemi. Il malato alla notte soffre di incubi e crisi di soffocamente. Il 10, 29 maggio, 1° giugno epistassi, le due ultime abbondanti. Il 3 giugno diarrea sanguinolenta. Il 6 giugno epistassi, crisi di soffocazione, tremore; temp. 36°.4; polso 80.

L'ultima pesata del 3 giugno, dà un peso molto basso, 57 kgm. La quantità delle urine diminuisce rapidamente e non è che 800 cmc. il 1° giugno, 300, 400, 800 il 2, il 3 e il 4; poi il malato le perde nel letto, non possono più misurarsi, ma sono in minima quantità. I cloruri eliminati sono i primi 4 giorni di giugno: gm. 2.49, gm. 1.37, gm. 1.63, gm. 1.70 per giorno; l'urea è gm. 14.01, gm. 6.86, gm. 9.67, gm. 12.02; le urine sono sempre sanguinolente, con 30-40 cgm. di albumina per giorno.

Dopo il 25 maggio il malato aveva come regime gm. 300 di pane senza sale, gm. 100 di carne, gm. 100 di burro, 4 uova, 240 gm. di vino, delle tisane, punto

latte (regime declorurato propriamente detto). Il 3 giugno si sopprime la carne e si danno 2 uova e 50 gm. di burro soltanto, oltre al pane, vino, tisane; poi i giorni seguenti il malato resta a dieta idrolactosata quasi assoluta, in vista delle sue gravi condizioni; dispnea intensissima, aritmia cardiaca, senso di freddo, dolori generalizzati, prostrazione profonda. Il 10 giugno si trova una ipofonesi all'apice sinistro posteriormente; all'ascoltazione si ha in tutto l'ambito toracico respiro soffiante, rantoli mucosi, sibili. Miosi. Polso 100, temper. 36'.4. Lo stesso giorno il malato è preso da convulsioni prevalentemente cloniche, comincianti all'estremità distale dell'arto superiore destro, passanti poi all'arto superiore sinistro, accompagnate da respirazione stentorosa. L'esame del siero di sangue fatto il 9, 10 ed 11 giugno, alla occasione di salassi a scopo terapeutico, dà i seguenti risultati:

GIORNI	Urea per litro di siero	NaCl per litro di siero (Charpentier-Vohlard)	δ del siero
9 giugno	gr. 1.30	gr. 5.850	— 0°.76
10 »	gr. 5.24	—	— 0°.83
11 »	gr. 5.10	gr. 5.850	— 0°.78

Il malato fino al giorno 11 è assai presente a sè stesso; si lagna di intensa sensazione di freddo e di soffocazione; il 12 è in pieno torpore, ed alle 3 pomeridiane muore in un accesso di soffocazione.

Autopsia: Ascite. Congestione delle 2 basi polmonari, traccie di antica pleurite agli apici; non tubercolosi. Ipertrofia enorme del cuore sinistro; qualche placca ateromatosa sull'aorta, lieve sclerosi della mitrale e della tricuspide. Fegato aumentato di volume, di colore giallo uniforme, non duro, un po' granuloso al taglio. Milza un po' aumentata di volume. Reni voluminosi, di colore biancastro, facilmente decorticabili, piccole emorragie alla superficie; al taglio la sostanza corticale è molto aumentata di spessore, con macchie biancastre, le piramidi sono di colore oscuro. Lieve edema cerebrale.

Caso II. — C... Z..., di 63 anni, lavandaia, entrata il 13 novembre 1908, morta l'8 dicembre.

La malata entra all'ospedale per delle nausee, dei vomiti, della cefalea. Queste nause cominciarono in aprile, e da principio seguivano a crisi di tosse; poi si sono accentuate. Da 15 giorni vomiti composti di qualche boccata di liquido giallastro, filante, amaro, contenente delle mucosità, più volte al giorno senza causa apparente. Nella anamnesi non malattie acute; da circa 10 anni cefalee, sintomo del dito morto, crampi alle sure, criestesia, inoltre della pollachiuria, soprattutto notturna, aumentata questi ultimi anni. Mai ronzio di orecchi, mosche volanti; mai edemi; non forti epistassi, solo di tanto in tanto poche gocce di sangue nel soffiarsi il naso. Da due anni perdite biancho o giallastre, fetide, non sanguinolente; la malata, non più mestruata da 10 anni, ha avuto un anno fa una forte metrorragia, durata un giorno; da allora essa perde spesso un po' di sangue; inoltre soffre di dolori, talora alle reni, talora sotto forma di coliche.

La esplorazione permette di constatare un cancro del collo uterino. A livello del rene destro la palpazione bimanuale fa constatare una massa liscia, indolora, presentante un ballottamento molto netto, riferibile al bacinetto dilatato; la palpazione a sinistra non ci fa nulla rilevare.

Sul cuore rumore di galoppo. Polso regolare. Non traccie di edema. La malata si lagna di una anoressia quasi completa; di crisi violente di cefalea, d'un certo grado di sonnolenza.

Urine limpide, pallide, contenenti poca albumina mal dosabile. Nel siero di sangue gm. 1.57 ‰ d'urea. Le condizioni della malata si fanno più gravi di giorno

in giorno; l'anorressia diviene assoluta; la sonnolenza permette appena alla malata di rispondere alle interrogazioni; un nuovo esame del siero, fatto il 30 novembre, dà un tasso di urea di gm. 3.17 $^{0}/_{00}$. La malata soccombe l'8 dicembre.

L'autopsia mostra un cancro dell'utero propagato alla vescica e al retto; idronefrosi doppia, con grande dilatazione del bacinetto, quella dal lato sinistro sembrando più recente; ureteri dilatatissimi; le sacche di idronefrosi contengono della urina limpida, non del pus. Il tessuto renale si presenta al taglio molto pallido, la sostanza corticale è oltremodo atrofizzata.

Edema polmonare; polmonite della base sinistra.

Parete del ventricolo sinistro del cuore molto ipertrofizzata.

Caso III. — G... E..., di 28 anni, meccanico, entrato il 12 giugno 1909.

Morbillo e pertosse nell'infanzia. Scarlattina a 15 anni; due mesi dopo la guarigione completa compare un attacco di reumatismo articolare acuto, che dura due mesi ad onta del salicilato; il cuore pare non fosse stato sensibilmente toccato, perchè il nostro paziente, arrivato a 20 anni, fu dichiarato abile al servizio militare, che fece senza inconvenienti. Al ritorno dal servizio una blenorragia, con ascesso prostatico operato.

Poco tempo dopo nuovo attacco di reumatismo, che dura un mese. Da allora il malato è stato bene un certo tempo. Nel mese di dicembre 1908 tossì molto, con espettorazione; comincia ad avvertire un po' di dispnea da sforzo. Nelle urine si constata dell'albumina (gm. 0.72 per litro). Alla fine di gennaio 1909 è preso da un terzo attacco di reumatismo articolare acuto (articolazioni tibio-tarsiche e dei due ginocchi); contemporaneamente appare un edema violaceo ai piedi ed alle gambe; crisi violente di dispnea spontanea con cianosi per 3 giorni. Diminuita la dispnea e gli edemi, il paziente cerca di riprendere il suo lavoro; è andato bene per un po', ma tre settimane fa egli è stato ripreso da una notevole dispnea da sforzo; ingerendo due litri di liquido al giorno eliminava mezzo litro di orina per giorno; frattanto si sviluppano degli edemi agli arti inferiori, addome, regione lombare, rispettando le borse.

All'ingresso del malato nel servizio si constata questo edema, molle, bianco, arrivante fino alla regione inferiore del torace, rispettante la faccia. Lieve ascite, non però circolazione collaterale. Faccia pallida. Temperatura 36°.8; respirazione 32; ortopnea.

Il fegato deborda 4 dita trasverse sulla mammillare; non è doloroso. Polso 124; pressione arteriosa al Potain 18. Punta del cuore nel quinto spazio, un po' infuori della mammillare; l'area di ottusità relativa cardiaca oltrepassa di 1 cm. il bordo destro dello sterno; limite sinistro normale. Soffio sistolico a getto di vapore sulla punta, propagantesi verso l'ascella ed indietro.

Urine oscure; forte contenuto di albumina.

Congestione alle due basi polmonari; un po' di tosse; espettorazione mucosa. Non cefalea, nè epistasssi; non crampi; non ronzii di orecchi; non dito morto, non criestesia. Il 13 giugno l'urea nel siero è gm. 0.88 per litro; il cloruro di sodio gm. 5.499

Decorso: Crisi dispnoiche frequenti, necessitanti dei salassi. L'edema aumenta, invadendo le borse. Il 15 giugno i rantoli sottocrepitanti rimontano all'ascoltazione del torace più in alto che il primo giorno; la punta del cuore batte nel sesto spazio, l'ottusità relativa deborda 2 cm. dal margine sternale. Si noti che il malato aveva preso 50 goccie di tintura di digitale appena entrato; gli effetti, come si vede, *sono addirittura negativi*; gli esami delle orine lo dimostrano ancho meglio; il 13, 14 e 15 giugno i cloruri eliminati nelle 24 ore sono rispettivamente gm. 0.21; gm. 0.18; gm. 0.21; la quantità di orina oscilla attorno i 300 cmc. per giorno; l'urea è eliminata nelle quantità giornaliere di gm. 7.87; gm. 7.28; gm. 8.44 (per 1000 gm. di latte come regime). Il 16 giugno, in vista di questi effetti *negativi* della digitale, si dà la teobromina (2 gm.): ed allora gli edemi cominciano a diminuire il giorno stesso; come se una frustata avesse ridestato le attività renali, noi troviamo il 16 una eliminazione di gm. 11.24 di NaCl, e gm. 18.91 di urea, in 1770 cmc. di urina; il 17 giugno gm. 47.76 di NaCl, gm. 22.09 di urea in 8000 cmc. di urina. Il peso da 76 kgm. si abbassa a 63.900. Si assiste così ad una vera fusione rapida degli edemi; il 20 non resta che un po' di infiltrazione alle gambe e pochi sottocrepitanti alle basi; la dispnea è molto diminuita. Il 21 l'urea nel siero di sangue è gm. 0.87 per litro.

ALIMENTO MELLIN'S VUOL DIRE
FORZA — ROBUSTEZZA — VIGORE — ENERGIA — CERVELLO — NERVI — OSSA — MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

---

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle *LL. MM.* l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia



Una metà della grandezza naturale.

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

Si noti che nello stesso tempo che si dava la teobromina si era istituita la cura di declorurazione; siccome il mio lavoro non ha per iscopo lo studio di questa, io fo a meno di ulteriori dettagli; dico solo che gli effetti combinati della cura di declorurazione e della teobromina furono meravigliosi nel produrre la scomparsa delle infiltrazioni edematose e della ritenzione clorurica che le aveva causate.

Il 29 giugno il malato abbandona il servizio a sua richiesta.

***

Altri casi sono stati esaminati sotto il punto di vista del tasso ureico nel siero, ma o non si trattava di nefritici o non c'era niente di particolarmente interessante; ed io faccio a meno di riportare le osservazioni *per extenso.*

Ricorderò un caso di bronchite cronica con enfisema e dilatazione del cuore destro (Pottier A.), nel quale il tasso ureico era al primo esame gm. 0 96 per litro di siero; sottoposto a cura lattea, si ebbe una scarica di urea urinaria, da gm. 2.08 d'urea giornaliera si salì a gm. 15.20 dopo 5 giorni, mentre che il tasso sanguigno calò a gm. 0.50 ‰, cioè entro limiti normali (fino a gm. 0.50 ‰ il contenuto di urea nel siero è normale; per cifre superiori si deve parlare sempre di azotemie, sia pure lievissime).

In un altro caso di enfisema e asistolia di origine polmonare l'urea non fu mai più di gm. 0.46 per litro.

Anche in casi di asistolia di origine cardiaca è stato esaminato spesso il sangue: in generale non si trovano fatti molto rimarchevoli sotto il nostro punto di vista. In un malato arrivato in istato di grave asistolia, molto cianotico, morto ben presto (tanto che non se ne è potuta raccogliere una storia clinica), io ho trovato per l'urea gm. 0.70 per litro di siero, e per i cloruri gm. 4.914; il δ era $= -0^{\circ}.66$ (caso Pinson). Si potrà certo ammettere una lievissima azotemia, se si pensa che il paziente aveva nel proprio siero 70 cgm. di urea per litro, mentre probabilmente, visto il suo grave stato, non mangiava da vari giorni.

Inoltre si potrebbero vedere in questo caso alcune proprietà del siero del sangue asfittico: basso tasso clorurico, concentrazione molecolare elevata, caratteri che v. Korányi avrebbe trovato frequentemente nei cardiaci con grave scompenso, il cui sangue, come quello asfittico, è sovraccarico di CO_2; e si sa che il CO_2 eleva la concentrazione molecolare del siero, forse provocando la diffusione dai corpuscoli verso il plasma di molecole non dissociabili elettroliticamente (infatti la conducibilità elettrica non aumenta), mentre abbassa il tasso dei cloruri, perchè fa passare dei Cl-ioni dal plasma verso i corpuscoli.

Però in un altro cardiopatico, una donna (Bufnoir), si sodo trovati gm. 5.206 ‰ di NaCl, quindi tasso quasi normale, e un δ normale $= -0^{\circ}.55$; è vero che qui la asistolia era molto meno grave, tanto che la donna coll'uso della digitale si è rimessa assai bene; l'urea era qui gm. 0.42 ‰.

In altri sieri io ho trovato dei tassi ureici normali, non meritevoli di discussione; in due liquidi di ascite ho trovato rispettivamente gm. 0.08 e gm. 0.12 per litro.

***

Ed ora veniamo alla discussione dei tre casi di affezione renale riportati più estesamente.

Il primo caso presenta una doppia etichetta nosologica; egli è affetto da brightismo, presentando da 6 anni fa i segni considerati da Dieulafoy come caratteristici della piccola uremia, avendo presentato delle fasi di ritenzione clorurica con edemi, ed avendo una sindrome cardio-vascolare completa o quasi di brightismo cronico.

Il paziente era però anche sofferente per una cirrosi epatica, dimostrata *intra vitam* dalla ascite ribelle alla cura di declorurazione e spiegata a sufficienza dalle abitudini potatorie, non gravissime invero, ma bastanti ad ogni modo a giustificare l'affezione epatica incipiente. La tendenza alle emorragie può essere messa sul conto della affezione epatica come di quella renale. L'autopsia ci ha mostrato un fegato al pri-

missimo stadio di una cirrosi; ed un tipico *grosso rene bianco.* Una cosa che merita di essere rilevata è la sindrome cardiaca e vascolare completa (rumore di galoppo, ipertensione, ipertrofia del cuore sinistro), avanti il principio di una sclerosi atrofica del rene.

In generale si suole dire che tale sindrome compare quando nel rene si inizia il processo di sclerosi, che nelle sue fasi ulteriori conduce al « piccolo rene granuloso »; rara sarebbe una comparsa precoce del rumore di galoppo e dell' ipertensione, antecedentemente all' inizio della lesione interstiziale, almeno negli adulti; nei bambini invece tali sintomi si osserverebbero anche in periodi più acuti e precoci. Bamberger però ha trovato i sintomi in questionc 15 volte nelle nefriti acute, 122 volte nelle forme croniche parenchimatose, 207 nelle forme atrofiche lente; dunque il fatto della sindrome cardiovascolare precoce, presclerosa, non è tanto raro come si crede da molti; il nostro è un caso di nefrite parenchimatosa cronica ed il suo comportamento sotto questo punto di vista, pur non straordinario, merita di essere messo in evidenza.

Si notino gli effetti benefici delle declorurazione sui sintomi dipendenti dalla ritenzione di NaCl, sopratutto sugli edemi; è quando questi sono scomparsi, che l'altra sindrome, l'azotemia, compare minacciosa per il malato, il quale perde affatto l'appetito, prova dei dolori vaghi per tutto, accusa una continua sensazione di freddo, ma conserva assai lucidità fino al giorno della morte, che non si fa molto aspettare. Si noti che qui l'avvelenamento dell'organismo doveva essere particolarmente grave, per gli effetti combinati della insufficienza renale ed epatica. Interessante è il fatto dell'aumento brusco dell'urea nel sangue: in 24 ore da gm. 1.30 ‰ si sale a 5.24 ‰: l'emuntorio renale e le altre vie supplementari devono aver finito di ostruirsi completamente, come per un collasso improvviso. Il δ era già assai basso il 9 giugno, cioè = — 0°.76; dal 9 al 10, insieme al brusco aumento dell'urea, si è ancora abbassato un poco, fino a — 0°.83. Tale comportamento è istruttivo sotto due punti di vista: da un lato mostra che i sali inorganici, gli elettroliti, i cloruri non hanno niente a che fare nell'abnorme aumento della concentrazione molecolare che caratterizza la grande uremia, poichè il tasso dei cloruri non si è affatto modificato, e, se si fosse determinata la resistenza elettrica, non la si sarebbe probabilmente trovata gran che modificata neppur essa; d'altro lato si vede chiaramente, che, se la elevazione della concentrazione molecolare del siero è costante nel decorso della azotemia (Widal e Javal), essa non è però parallela all'aumento dell'urea nel siero stesso: infatti, per un aumento di urea di gm. 3.94 per litro, la pressione osmotica non si è elevata che di tanto quanto eorrisponde ad un abbassamento di 7 centesimi di grado del punto di congelazione. Esistono forse dei meccanismi regolatori nel siero stesso, che impediscono fino all'ultimo un aumento eccessivo, enorme della concentrazione molecolare? La pressione osmotica totale non è che la somma di una quantità di pressioni osmotiche parziali, dovute alle diverse sostanze disciolte nel siero; e mentre che alcune di queste pressioni osmotiche aumentano, può darsi che altre scemino, in virtù di una estrema tendenza degli animali omeosmotici (come tutti i vertebrati dai pesci teleostei in su, secondo Bottazzi ed i suoi allievi) a mantenere costante la concentrazione molecolare del mezzo interno del loro organismo, tendenza che si manifesterebbe quasi fino agli ultimi momenti della vita, di cui sarebbe anzi una *conditio sine qua non.* Noi non sappiamo sempre quali siano i fattori in giuoco; io mi domando se non intervengano delle modificazioni nei rapporti fra cristalloidi e

colloidi, se per esempio non si formino delle labili combinazioni salino-proteiche, che diminuirebbero il numero delle molecole sciolte ed ovvierebbero temporaneamente ad un eccessivo ingombro molecolare. Dall'esame di questo caso noi possiamo ad ogni modo concludere che l'*anormale abbassamento di* δ *è ben dimostrato nel corso della azotemia, ma non è però parallelo al grado di questa.*

Nel secondo caso, osservato parecchi mesi fa, avanti il mio soggiorno nel servizio del prof. Widal, si trova pure la sindrome azotemica del tutto tipica, anzi ancora più pura e netta, perchè non mai preceduta da fasi di ritenzione clorurata.

Si tratta di una donna, in cui la causa della uremia deve essere ricercata nella atrofia renale con idronefrosi, consecutiva ad una compressione degli ureteri per parte di un cancro dell'utero; si può domandarsi se tutta la causa dell'atrofia renale sta nella idronefrosi: infatti la donna da circa 12 anni soffriva di mal di testa, di crampi alle sure, di criestesia, di pollachiuria notturna: il tutto ha l'aria di un latente brightismo o almeno di un principio di arterio-sclerosi con disturbi di circolo periferico e qualche risentimento viscerale. Ora i primi sintomi della affezione uterina rimontano a soli due anni avanti la spedalizzazione; non si può ammettere che il cancro abbia prodotto un ristringimento degli ureteri 10 anni avanti la prima comparsa delle caratteristiche perdite, anzi non se ne può neppure ammettere l'esistenza a quel tempo là. I reni molto probabilmente erano già toccati al momento in cui si sviluppò l'idronefrosi, la quale non fece che finire l'opera di distruzione del parenchima funzionante già cominciata per altra via da una arteriosclerosi viscerale. Mai durante tutta la malattia segni di ritenzione dei cloruri, mai edemi; come in molte affezioni chirurgiche, i reni, ostruiti per i prodotti azotati del metabolismo, sono stati sempre permeabili al cloruro di sodio. La sindrome azotemica è qui in tutta la sua purezza schematica, coi due sintomi della *inappetenza*, crescente col tasso ureico del sangue, e della *sonnolenza* invincibile; l'albuminuria, qui come nel primo caso, poco rilevante.

Dirò *en passant*, che l'azotemia non può considerarsi come una sindrome agonica banale: il siero, esaminato poco prima della morte in parecchi ammalati, non mi ha dato mai più di gm. 0.62 di urea per litro all'infuori dei casi di brightismo ed uremia: questa cifra fu trovata in un polmonitico senza albumina nelle urine. Però talora è vero che anche cifre più elevate si riscontrano nella agonia delle malattie le più svariate, come un fenomeno precursore della fine, come un effetto del collasso renale nel momento della paralisi finale di tutta le funzioni (Widal e Javal). Ma ad ogni modo ciò non infirma la *specificità* del quadro clinico dell'azotemia nel corso delle nefriti, a durata talora assai lunga, quando specialmente si tratti di forme non gravi, come nel III caso.

Questo III caso ci presenta molto di differente dai precedenti: si ha una lieve azotemia, di quelle che Widal chiama *piccole azotemie*, a prognosi meno terribile, ma sempre assai oscura; accanto a questa e dominante *per ora* la scena esiste la ritenzione clorurata. Il malato è un cardio-renale, avendo una insufficienza mitralica come conseguenza del suo reumatismo a ripetizione, e un rene certo assai gravemente leso. Gli edemi sono secondo ogni apparenza imputabili più al rene che al cuore: l'azione nulla della digitale, meravigliosa al contrario della teobromina e della cura di declorurazione sono là per provarlo. Sotto il nostro punto di vista ciò è interessante: che gli edemi si sono dileguati rapidamente, il peso è calato,

una grande scarica di acqua e sale ha avuto luogo, che ha anche trascinato seco molta urea; ma il tasso d'urea nel siero non si è modificato: dopo 8 giorni, quando il miglioramento è notevole per quanto si riferisce agli edemi, c'è nel siero sanguigno lo stesso tasso ureico di prima (gm. 0.88-gm. 0.87).

Ciò mostra che la lieve ostruzione renale al passaggio dell'urea non è scomparsa, per quanto il rene sotto l'influenza della teobromina abbia eliminato meglio una certa quantità di urea: dietro il rene, nel sangue, la piccola accumulazione di ureares è tata invariata, il rene deve sempre lavorare, per così dire, sotto la stessa pressione ureica.

Queste *piccole azotemie* sono utili a conoscersi: il metterle in evidenza per tempo può e deve oscurare lo prognosi e può orientarci nelle prescrizioni terapeutiche; l'attuale paziente uscì dall'ospedale avanti che altre ricerche potessero essere istituite, e l'interesse del caso per il nostro soggetto si esaurisce qui (1).

***

In alcuni casi ho fatto sul siero la determinazione dell'indice $\frac{\text{azoto ureico}}{\text{azoto totale di ritenzione}}$ ma le ricerche sono troppo poco numerose per poterne dedurre delle conseguenze.

Due giorni avanti la morte del malato I, al corso della azotemia gravissima, questo indice era stato di 70/100, vale a dire assai abbassato secondo la norma (80/100 secondo Widal e Ronchèse); noi sappiamo che questo indice si eleva nell'uremia (Widal e Ronchèse); l'abbassamento osservato in questo caso sarebbe forse dovuto allo coesistente insufficienza epatica, causante una incompleta trasformazione in urea delle scorie azotate? In un caso di probabile fegato cardiaco l'indice era 73/100, cioè assai basso, e ciò confermerebbe la mia ipotesi sulla influenza della insufficienza epatica, contraria a quella della insufficienza renale, sull'indice detto azoturico per le urine e che per il siero di sangue si dovrebbe chiamare *azotemico*; però non ho dati sufficienti a risolvere la questione.

***

Secondo dunque la mia esperienza, la dottrina di Widal sarebbe del tutto confermata tanto nelle sue premesse teoriche che nelle sue conseguenze pratiche, diagnostiche e prognostiche. Una obbiezione sarebbe ancora possibile: secondo quasi tutti i classici, a cominciare da Bouchard, si sa che l'urea è poco tossica: come dunque dare tanta importanza al suo accumulo nel sangue per spiegare l'uremia nella sua forma la più grave, come dire, per esempio, con alcuni, che un vero azotemico, con *più* di 1 gm. d'urea per litro di siero, non vivrà più di un anno, che spesso morrà in poche settimane o giorni (se le dosi di urea sono verso i 3 od i 4 gm. per litro), se l'urea sola, corpo diuretico e poco tossico, fosse in causa? Avanti tutto la dottrina di Widal non pretende che la sola urea sia la causa dei fenomeni tossici. L'urea è la sostanza più facile a dosare, meglio nota; ma la sua ritenzione è sempre accompagnata dalla ritenzione di altri prodotti tossici, è espressione in genere della ritenzione di scorie azotate, donde il nome di *azotemia*. Inoltre il metodo all'ipobromito svolge, se non vi fu una defecazione preliminare, l'azoto

(1) Il paziente è tornato all'ospedale quando questo lavoro era già scritto; presentava edemi e dispnea: l'urea nel siero mai arrivò a 1 gm. per litro; la terapia indusse un nuovo miglioramento.

da corpi diversi dell'urea: e nei lavori clinici si parla d'urea semplicemente per comodità. Si può anche pensare che la ritenzione dell'urea, che è il prodotto finale del metabolismo proteico, inibisce le fasi precedenti della disintegrazione delle molecole viventi, le arresta in uno stadio, per così dire, preureico, e dà origine così ad una stasi di prodotti più elevati e complessi che l'urea, e più tossici di questa, nel mezzo pericellulare o entro le cellule stesse : quando l'organismo è saturato d'urea a causa della insufficienza renale, l'urea accumulata nel sangue e nei tessuti rallenta per una specie di *azione di massa* (Guldberg e Waage) i processi di sdoppiamento idrolitico, che in gran parte costituiscono insieme con quelli di ossidazione il substrato chimico della vita, e che dovrebbero normalmente condurre alla formazione dell'urea medesima; e ciò forse nello stesso modo che i prodotti di una fermentazione arrestano la progressione della fermentazione stessa che li forma, quando hanno raggiunto una certa concentrazione; o che dello zinco cessa di disciogliersi nell'acido solforico concentrato quando c'è tanto di solfato di zinco che la reazione in senso opposto tende a prodursi.

La ritenzione di urea potrebbe dunque produrre di per sè la permanenza nell'organismo di corpi tossici più complessi, appartenenti a fasi anteriori, normalmente transitorie, del metabolismo proteico, che, invece di andare incontro alla ulteriore depolimerizzazione, ristagnano nei liquidi organici e nei tessuti, appunto perchè questi sono ingombrati dal prodotto finale, l'urea.

Eppoi, che l'urea sia pochissimo tossica, anche questo non è scevro da obbiezioni: secondo le antiche esperienze di Gréhant e Quinquaud, un cane muore nel corso di iniezioni sottocutanee d'urea, quande il tasso d'urea nel suo siero ha raggiunto il 6 $^{0}/_{00}$, cifra non poi troppo lontana da quella di certe grandi azotemie (p. es.: quelle della mia prima storia clinica). L'urea ha sui tessuti secondo Achard e Paisseau una azione toxolitica, vale a dire esso produce delle alterazioni indipendenti dalla tensione osmotica, al contrario dei corpi tonolitici, che agiscono sui tessuti solamente in virtù di una concentrazione molecolare troppo alta o troppo bassa; delle soluzioni isotoniche di urea produrrebbero delle notevoli alterazioni del midollo delle ossa secondo Achard e Paisseau. Parecchi autori, citati da Paisseau, e specialmente Gouget, poterono produrre con delle iniezioni di urea delle lesioni epatiche : e, secondo alcuni, queste somiglierebbero alle lesioni epatiche che si trovano nell'uremia. Achard e Paisseau hanno visto che le alterazioni prodotte in diversi organi mediante iniezioni massive di urea erano sempre le stesse tanto se si usavano soluzioni ipertoniche che soluzioni ipotoniche di urea: mentre che le alterazioni ottenute con altri cristalloidi variavano d'aspetto e qualità secondo la concentrazione molecolare.

L'urea dunque agisce come un vero veleno cellulare, ad azione citolitica, senza influenza osmotica. Ora perchè l'urea non agisce sulle cellule nel modo stesso di altri cristalloidi, come, per esempio, i sali, i quali godono della proprietà di fare rigonfiare le cellule, se sono in soluzione ipotonica, o di provocare invece un raggrinzamento del protoplasma ed il suo distacco dalla membrana cellulare, la così detta plasmolisi di De Vries, se sono in soluzione ipertonica ? I recenti lavori di Overton e di Hamburger, ispirati da più antiche ricerche dell'Ehrlich, ci permettono di cominciare a comprendere questi delicati processi della vita cellulare: le membrane cellulari sono costituite da corpi del gruppo dei lipoidi, sono in certo modo come delle pellicole oleose; le sostanze solubili e diffusibili nei grassi, o,

meglio, nei lipoidi, sono capaci di penetrare attraverso queste membrane, e, per conseguenza, quando una cellula è immersa in una soluzione qualunque di qualcuna di queste sostanze, essa si lascia semplicemente imbevere dalla sostanza in questione, che penetra, si diffonde più o meno rapidamente dall'esterno all'interno.

Le sostanze al contrario non solubili nei lipoidi, come tutti i sali minerali, come in genere tutte le sostanze dissociabili elettroliticamente, non possono attraversare le membrane cellulari: « gli ioni non sono capaci di esistere nelle membrane lipoidali delle cellule », dice Hoeber.

Queste sostanze quindi non diffusibili attraverso alle membrane cellulari debbono avere un'azione osmotica sulle cellule, perchè rispetto ad esse le membrane cellulari si comportano come membrane semipermeabili, vale a dire solubili al solvente (acqua) e non al corpo in soluzione: si comprende che, se una cellula è tuffata in una soluzione salina ipertonica, poichè il sale non può penetrare nella cellula, l'acqua ne è attirata al di fuori e la plasmolisi ha luogo. Si vede dunque che i cristalloidi devono essere divisi in due classi: quelli capaci di produrre la plasmolisi, d'agire osmoticamente tutte le volte che non siano in soluzione isotonica, perchè non possono passare le membrane cellulari a causa della loro insolubilità dei lipoidi (prendendo naturalmente la parola « passare » nel senso puramente fisico di un passaggio per diffusione o diosmosi, perchè del resto sappiamo bene che i sali entrano nelle cellule e prendono parte al metabolismo, ma ciò solo in virtù di processi d'ordine diverso, più complessi, *vitali*); e d'altro lato quei cristalloidi, che, essendo solubili nei lipoidi, passano nelle cellule, le imbevono, non esercitano quindi alcuna azione osmotica e non possono produrre in soluzione ipertonica la plasmolisi.

L'urea appartiene ai cristalloidi di quest'ultimo tipo: essa non è già molto solubile nei lipoidi, ma assai tuttavia perchè una plasmolisi permanente non sia possibile, cosa già vista da De Vries e da Klebs e confermata da Overton; questo autore mette l'urea, la glicerina, ecc., nella classe dei corpi a diffusione lenta attraverso le membrane cellulari: se si immergono delle cellule in soluzioni ipertoniche di questi corpi, la plasmolisi può cominciare in un primo tempo avanti che la pressione osmotica sia eguagliata dai due lati; ben tosto però la sostanza finisce di diffondersi nell'interno della cellula, la pressione osmotica si eguaglia di qua e di là della membrana, e la plasmolisi regredisce e scompare.

Ora dunque possiamo tornare al nostro punto di partenza: l'urea nelle affezioni renali può essere ritenuta a livello del rene e può accumularsi nel sangue; poi *secondariamente* e *solo secondariamente*, può riversarsi dal lato dei tessuti, e può così sovraccaricare i liquidi interstiziali; ma essa anche in tal caso non produce delle turbe osmotiche, essa è incapace di produrre la plasmolisi, di ridestare la *sete cellulare*. Noi sappiamo che le soluzioni concentrate di sali, se bevute, svegliano la sete; l'urea, invece, non ha tale azione come il Von Korányi fa notare, svolgendo molto bene questo punto di fisico-chimica medica. Perchè questa differenza? Perchè i sali plasmolizzerebbero gli elementi cellulari, se l'acqua non arrivasse dal di fuori, dal tubo digestivo, a diluire il mezzo pericellulare, i liquidi organici resi ipertonici; l'urea invece non plasmolizza le cellule, l'aumento della sua concentrazione può ben dare dei disordini funzionali, in virtù di una azione tossica puramente, quasi direi chimica, ma non produce certo dei fenomeni osmotici,

non ridesta la sete cellulare, non minaccia le cellule di plasmolisi, l' afflusso d'acqua non è richiesto. Ecco una delle ragioni perchè la ritenzione di urea non è edemizzante, perchè si deve mantenere il dualismo, sì bene indovinato da Widal, la distinzione netta fra ritenzione azotata e ritenzione clorurata. L'urea ed il cloruro di sodio, pur essendo l'una e l'altro due cristalloidi, hanno pur tuttavia delle proprietà profondamente diverse dal punto di vista della fisico-chimica biologica, come le ricerche di Overton, Hamburger, Höber ci hanno dimostrato nel campo teorico, e quelle di Widal, Von Korányi, Strauss, Achard, nel campo clinico. Tutto parla contro l'importanza della ritenzione dell'urea nella genesi degli edemi brightici; essa non ha azione osmotica, non attira, non sposta l'acqua, non produce una sofferenza osmotica dei tessuti, che dovrebbe essere la prima origine dell'edema. E, quando anche fosse vero che l'urea agisce osmoticamente, mi riescirebbe incomprensibile come essa potrebbe, secondo Achard, attirare acqua *salata;* sarebbe una addizione di una novella pressione osmotica a quella già esistente, che frustrerebbe lo scopo degli edemi, di diluire i troppo concentrati liquidi organici.

Conclusioni.

Io credo di poter riassumere questo modesto lavoretto, affermando che l'azotemia, tale che Widal l'ha individualizzata, è una sindrome ben netta; che può sovrapporsi alla sindrome della ritenzione clorurata, ma che ne resta sempre ben differenziata sotto tutti i punti di vista: diagnostico, prognostico e terapeutico.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD et LÖPER. Société de biologie, 30 mars 1901 e seguenti.
ACHARD et PAISSEAU. Société de biologie, 25 juin 1904.
AMBARD. Semaine médicale, 5 octobre 1904.
AMBARD et PAPIN. Société de biologie, 26 déc. 1908.
BENCE. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 67, 1909.
BOTTAZZI. *Trattato di chimica fisiologica* Inoltre v. il capitolo fatto dall'A. nel Trattato di v. KORÀNYI e RICHTER.
FLEISHER, HOYT and LOEB. Journal of experimental medicine, 1909.
GRAWITZ. Klinische Pathologie des Blutes. III Aufl., 1906.
GRÉHANT et QUINQUAUD. Bulletin Acad. des Sciences, 1884.
HOEBER. *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.* Leipzig, Engelmann, 1902. (Contiene un riassunto dei lavori di OVERTON, HAMBURGER, ecc.).
v. JAKSCH. Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 11, 1890.
v KORÀNYI und RICHTER. *Physikalische Chemie und Medizin.* 1908.
MOLLARD et FROMENT. Journal de Physiologie et Pathologie générale, n. 2, 1909.
PAISSEU. Thèse de Paris 1906, tomo XXXVI, n 148.
RONCHÈSE. *Méthode de dosage de quelques composés azotés.* 1908, Lahme, Paris.
ROSSI. Riforma medica, 1904, n. 10.
STRAUSS H *Die chronischen Nierenentzündungen.* Berlin, 1902.
TIMOFEEW. Archiv f. experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 60, H. 4-5, 1909.
VIOLA. Rivista veneta di scienze mediche, XVIII, 8, 1901.
WIDAL. Rapport au VIII Congrès français de médecine, Liége, 1905.
ID. 26º Congresso tedesco di medicina interna, 19-22 aprile 1909, riportato nella Semaine médicale, Berl. klin. Wochenschrift, ecc.
WIDAL et ABRAMI. Bulletin et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 13 nov. 1908.
WIDAL et JAVAL. Bulletin et Mémoires de la Société méd. des hôp. de Paris, 1903, p. 733.
ID. ID. Journal de Physiologie et Pathol. génér., 1903.
ID. ID. Société de biologie, 1904, p. 436.
ID. ID. Société de biologie, 1903, p. 1639.
ID. ID. Société de biologie, 1904, p. 301 e 304; Semaine médicale, 1904, p. 347.
ID. ID. *La cure de décloruration.* Baillière (Actualités médicales), 1906.
WIDAL et RONCHÈSE. Société de biologie, 1906, p. 245.

II

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
Diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Sulle modificazioni dei vasi arteriosi nelle nefriti croniche

per il dott. FRANCESCO FULCI, assistente.

Ai casi già registrati nella letteratura ho creduto utile aggiungerne uno, da me personalmente osservato, che ritengo degno di speciale rilievo per alcune particolarità anatomiche e cliniche.

I... M..., di anni 20. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Soffrì le malattie esantematiche dell'infanzia. Mestruata a 14 anni, le mestruazioni proseguirono regolarmente. Negava malattie veneree e lues.

Nell'ottobre 1908 cominciò a presentare sangue nelle urine ed in seguito ad anemizzarsi. Pare abbia avuto anche emottisi. Nel gennaio 1909 riparò all'ospedale, dove si riscontrò presenza di albumina nelle urine, ipertrofia nel ventricolo sinistro ed anemia secondaria. All'esame oftalmoscopico, neuroretinite albuminurica. Durante la degenza ebbe un'ematuria abbondante e poi epistassi ed ecchimosi facili e numerose sottocutanee. Negli ultimi giorni ebbe febbre e si notarono sfregamenti pericardici. Morì in compendio il 31 marzo 1909.

Diagnosi clinica. — Diatesi emorragica (ematuria, epistassi). Neuroretinite albuminurica. Pericardite acuta.

All'*autopsia* da me eseguita, in presenza del mio Maestro prof. Marchiafava, si rilevò:

Individuo di costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione molto deficiente. Cute e mucose visibili pallide; pannicolo adiposo quasi del tutto scomparso; masse muscolari ipotrofiche. Leggieri edemi ad entrambi gli arti inferiori. Rigidità cadaverica persistente. Ipostasi nelle regioni declivi del corpo. Lieve accenno di macchie cadaveriche in corrispondenza della regione ileo-cecale.

Il cranio è integro ed ha grandezza e forma regolari. La dura madre si stacca facilmente dalla superficie interna della scatola cranica; è di un colorito bianco-madreperlaceo e normalmente tesa. Le pie meningi si svolgono anch'esse facilmente e si presentano anemiche. Il seno longitudinale ed i seni della base, riempiti da scarsi coaguli fibrino-cruorosi, che si allontanano facilmente, non presentano alterazioni speciali.

Il cervello è di volume, peso e consistenza normali. Sulle varie superfici di taglio non si riscontrano alterazioni degne di nota. I ventricoli cerebrali sono di dimensioni normali, contengono poco liquido incolore e presentano un rivestimento ependimale liscio e lucente. Anche nei plessi coroidei non si riscontrano alterazioni.

Il cervelletto presenta volume e consistenza normali e sostanze, bianca e grigia, distintamente riconoscibili. Alterazioni speciali non si rilevano nel ponte, nel bulbo e nei vari peduncoli cerebrali. I vasi del circolo del Willis e l'arteria basilare presentano una consistenza maggiore ed una parete più spessa dell'ordinario. Sezionandoli longitudinalmente si nota come la loro superficie interna presenti degli ispessimenti duri, di un colorito bianco-giallastro, bianco-grigiastro, ispessimenti che talora comprendono tutta la circonferenza del vaso, talora sono limitati ad un tratto di essa.

L'ipofisi ha volume e peso normali e non presenta modificazioni strutturali apprezzabili. Il midollo è di aspetto e consistenza normali; i vari cordoni sono bianchi, consistenti e nettamente riconoscibili; il canale midollare è di ampiezza normale e rivestito dall'ependima, liscio e lucente.

Nell'occhio si hanno i caratteri della neuroretinite albuminurica.

Nel naso, nella bocca, nella lingua, nelle ghiandole salivari, nelle tonsille, nelle fauci, nella faringe e nell'esofago non si riscontrano alterazioni importanti.

La tiroide presenta un volume inferiore alla norma ed una consistenza aumentata. Nell'insieme si mostra come appiattita dall'avanti all'indietro; l'istmo è sottile. Sulla superficie di taglio le arteriole appaiono beanti e con pareti più spesse dell'ordinario, la sostanza colloide è molto scarsa e la struttura dell'organo è notevolmente modificata, essendo questo percorso da travate connettivali spesse e fibrose.

All'apertura del torace i polmoni si accasciano come di solito; mancano aderenze pleuriche bilaterali; esiste solo un modico versamento sieroso. Le superfici pleuriche sono liscie e lucenti; l'antracosi polmonare manifesta come d'ordinario. Al taglio i polmoni si presentano uniformemente soffici ed aerati e senza alterazioni speciali. Le arterie e le vene polmonari sono normali; normali sono i bronchi e le vie aeree superiori.

Il pericardio contiene circa 40 cmc. di liquido sieroso torbido ed ha perduto la sua lucentezza normale, essendo quasi in totalità ricoperto da depositi fibrinosi, di colorito giallo-grigiastro pallido, i quali si possono distaccare in forma di una pellicola tenue. Il cuore è di volume superiore alla norma, e la sua punta, formata quasi soltanto dal ventricolo sinistro, è spinta verso sinistra. Le sue cavità sono quasi totalmente riempite da coaguli fibrino-cruorosi, che si allontanano facilmente. Il ventricolo sinistro ha pareti notevolmente ispessite; le trabecole però non sono appiattite, nè la cavità è dilatata. L'orecchietta soprastante ed il cuore destro presentano pareti di spessore normale e cavità non ingrandite. Gli orifizi valvolari sono di ampiezza normale: le valvole liscie e mobili, senza traccia alcuna di lesioni flogistiche acute o croniche. Gli orifizi delle arterie coronarie sono normalmente pervii ed i vasi non mostrano alterazioni speciali nelle varie sezioni del loro decorso.

La posizione dei visceri addominali è normale. Il peritoneo è liscio e lucente. Il fegato è di volume aumentato, con capsula tesa e lucente, margini leggermente arrotondati, superficie di sezione con disegno acinoso evidente per una lieve colorazione giallastra alla periferia dei singoli lobuli. Normali sono l'arteria epatica, la vena porta e gli sbocchi delle vene sopraepatiche nella cava inferiore.

La cistifellea è di volume normale e contiene poca quantità di bile. Non vi si riscontrano calcoli, nè modificazioni di particolare interesse. I dotti cistico, epatico e coledoco sono di ampiezza normale e non presentano lesioni apprezzabili.

La milza non presenta fatti di perisplenite, nè alterazioni macroscopiche importanti. Le sue arterie sono beanti e poco più spesse della norma.

Il pancreas è di aspetto e dimensioni normali. Il dotto di Wirsung è normalmente pervio e senza lesioni di particolare rilievo. L'arteria splenica presenta pareti poco più spesse e consistenti dell'ordinario.

Lo stomaco presenta dimensioni e costituzione normali. La sua mucosa è anemica.

Nell'intestino non si rilevano lesioni speciali, all'infuori di un certo grado di anemia nel suo rivestimento mucoso.

Entrambi i reni però si presentano di volume inferiore alla norma e di consistenza aumentata. La capsula aderisce fortemente alla superficie e non si stacca che con perdita di sostanza corticale. La loro superficie esterna si mostra irregolare e finamente granulosa. Al taglio gli organi si presentano più consistenti dell'ordinario; la sostanza corticale non si distingue bene dalla midollare; i glomeruli non sono in maggior parte evidenti; la normale striatura è perduta e quasi tutti gli organi sono invasi da tratti rientranti di tessuto connettivale fibroso, tra cui si notano delle lievi prominenze di tessuto renale meno alterato. Quel che anche interessa è il comportamento delle arterie, che nell'insieme si presentano come canali beanti, rigidi e spessi. Anche le arterie proprie degli organi hanno pareti più spesse e consistenti dell'ordinario.

Le capsule surrenali, e specialmente la destra, presentano un volume maggiore della norma.

Nella vescica e nell'uretra non si notano alterazioni. La vagina, l'utero, le ovaia e gli annessi sono perfettamente normali.

All'esame dell'aorta si nota come la sua tunica interna, in genere liscia, presenti in qualche tratto degli ispessimenti multipli, duri, leggermente rilevati, di forma irregolarmente rotonda od ovalare, di colorito bianco-grigiastro, bianco-giallastro, irregolarmente diffusi e bene distinti gli uni dagli altri, essendo separati da parti sane della parete. Tali ispessimenti dell'intima sono variamente diffusi alle diverse se-

zioni dell'aorta; assumono una forma quasi ad anello o semiluna attorno ad alcuni orifizi delle arterie intercostali, che restringono alquanto; si presentano più voluminosi in corrispondenza della porzione addominale dell'aorta stessa, dove alcuni raggungono un diametro massimo di 6-8-10 mm.

Anche le due iliache primitive mostrano ispessimenti dell'intima, aventi caratteri simili a quelli già descritti, ispessimenti che ora si estendono a tutta la circonferenza del vaso, ora sono limitati a singole parti di essa. Le stesse modificazioni si riscontrano nei vasi arteriosi delle estremità e di quasi tutte le regioni del corpo.

Nel dotto toracico non si hanno alterazioni speciali nelle varie sezioni del suo decorso.

Diagnosi anatomica. — Nefrite cronica parenchimatosa con induramento secondario. Ipertrofia notevole del ventricolo sinistro senza dilatazione. Endoaortite ed endoarteriti iperplastiche diffuse e nodose. Neuroretinite albuminurica. Pericardite sierofibrinosa acuta. Lieve infiltrazione grassa del fegato.

Per le ulteriori ricerche istologiche dai diversi organi del corpo, macroscopicamente alterati e pressochè sensibilmente normali, dalle varie sezioni dell'aorta e dai vasi arteriosi più importanti delle diverse regioni furono prelevati dei pezzi di vario spessore, i quali furono fissati in formalina, liquido di Flemming, alcool; i primi tagliati per congelazione e colorati con il Sudan III; gli altri inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e colorati con la saffranina, l'ematossilina di Ehrlich e l'eosina, il carminio boracico ed alluminoso, coi metodi di Weigert per le fibre elastiche, van Gieson per le connettivali, di Löffler, di Gram e di Ziehl per le ricerche batterioscopiche.

All'esame istologico le meningi, il cervello ed il midollo spinale si mostrano normali. L'ipofisi non presenta fatti di speciale interesse, all'infuori di un leggiero aumento delle cellule cromofile.

La laringe, la trachea, i bronchi, i polmoni sono normali.

La *milza* presenta la capsula non ispessita e con elementi connettivali ed elastici sviluppati come normalmente. Si nota lieve ipotrofia e deformazione dei corpuscoli malpighiani. Nei vasi arteriosi, e specialmente nei follicolari, si ha l'iperplasia degli elementi cellulari mononucleati propri dell'intima, e la presenza di un tessuto connettivale più abbondante della norma, di aspetto lievemente fibrillare, ed in qualche tratto omogeneo, ricco in genere di elementi elastici, i quali in massima parte si originano da uno sfibrillamento della lamina interna, a cui tendono a mantenersi paralleli. Nei tratti in cui il tessuto connettivale è di aspetto ialino, le fibre elastiche appaiono più rettilinee nel loro decorso, sottilissime o spezzettate, poco colorate o mancano affatto. Fra i fasci connettivali ed elastici si osservano talora delle minutissime gocciole di grasso. Gli ispessimenti dell'intima, che per questi fatti ne risultano, talora si estendono a tutta la circonferenza del vaso, onde il lume ne resta più o meno notevolmente e concentricamente ristretto; talora sono piuttosto limitati ad una parte della circonferenza stessa, onde ne risulta una deformazione ed un restringimento eccentrico del lume vasale.

Nella tonaca media mancano alterazioni importanti, e nell'intima stessa non si hanno quelle formazioni lacunari, di cui appresso parlerò.

Il *fegato* presenta un'infiltrazione grassa più o meno intensa alla periferia dei singoli lobuli. Nell'interno del parenchima si notano accumuli più o meno grandi di cocchi, riuniti insieme a grappolo e resistenti al Gram, intorno ai quali si ha

una scarsa infiltrazione parvicellulare, e gli elementi epatici si presentano mal colorati, necrotici. Qualche vaso sanguigno è di recente trombizzato e presenta le pareti infiltrate da elementi in gran parte mononucleati. Mancano negli altri vasi alterazioni iperplastiche o degenerative dell'intima e degli altri strati.

Nel parenchima *pancreatico* non si riscontrano alterazioni notevoli, nè nelle isole di Langherans. Nei vasi, specialmente di medio calibro, l'intima appare ispessita e presenta un aumento del tessuto connettivale, di aspetto talora nettamente ialino ed un'iperplasia del tessuto elastico, dovuta in gran parte allo sfibrillamento dell'elastica interna. I limiti tra l'intima e la media non sono bene evidenti. Anche questa appare leggermente ispessita e poco più ricca di elementi connettivali ed elastici.

Anche l'arteria splenica presenta in qualche tratto forti ispessimenti connettivo-elastici dell'intima e lume vasale irregolarmente ristretto. Il connettivo, di aspetto lievemente fibrillare, è piuttosto ricco di elementi mononucleati, poveri di protoplasma; ed i fasci elastici per la maggior parte dipendono da uno sfaldamento in lamelle multiple dell'elastica interna, le quali dapprima sono oblique alla direzione di questa, ma le divengono tosto a poco a poco parallele. Gli elementi elastici si mostrano debolmente colorati, fini e talora anche completamente scomparsi in corrispondenza di piccole formazioni lacunari, rotondeggianti od ovalari, contenute nello strato connettivale, e nelle quali sono poche cellule rotonde o fusate, mononucleate. Nei fasci fibro-elastici, e talora tra di essi, si vedono delle fine gocciole di grasso.

La media appare poco più spessa del normale e presenta elementi elastici e connettivali poco più abbondanti dell'ordinario. Nell'avventizia mancano alterazioni. I *vasa-vasorum* sono perfettamente normali.

Nella lingua, nel faringe, nell'esofago, nello stomaco e nell'intestino mancano alterazioni importanti.

Il *rene* presenta le note istologiche di un'intensa flogosi cronica pregressa, che in alcuni tratti procede con ispessimento e proliferazione di un abbondante tessuto connettivale fibroso, relativamente povero di elementi elastici, ricco di elementi fissi a nucleo allungato, e con scomparsa dei glomeruli e dei canalicoli uriniferi.

Nelle parti in cui il processo sclerotico è meno intenso ed esteso, i glomeruli sono in parte conservati.

Di questi, alcuni, che si presentano in uno stadio di ipertrofia funzionale, sono circondati da spazi capsulari ingranditi. Non si notano fatti proliferativi degli elementi della capsula. In altri glomeruli invece si ha, in corrispondenza del rivestimento epiteliale della capsula, e talora anche in corrispondenza dell'epitelio glomerulare, l'esistenza di un epitelio a più strati, che diminuisce notevolmente la capacità della cavità capsulare stessa, mentre il glomerulo presenta fatti di degenerazione più o meno avanzata o è addirittura scomparso.

I pochi canalicoli uriniferi rimasti sono variamente dilatati e contengono inclusioni cellulari ialine e granulose. Nei loro epitelî sono evidenti fatti degenerativi più o meno intensi, che talora giungono alla completa atrofia degli elementi stessi.

I vasi arteriosi, e specialmente quelli che si trovano nei focolai fibroso-sclerotici o ai limiti di essi e talora anche nella sostanza midollare, presentano l'intima così notevolmente ispessita, che il lume vasale ne è considerevolmente ridotto e talora anche quasi completamente obliterato. Si ha una notevole ipertrofia ed iperplasia

dell'endotelio e degli elementi propri dell'intima; un forte ingrossamento dei fasci connettivali, di aspetto talora omogeneo, i quali in genere si mantengono paralleli tra di loro e paralleli al lume vasale; e la presenza di abbondanti fasci e fibre elastiche ondulate, variamente connesse tra di loro, le quali si dipartono dalla lamina interna, tendendo ad assumere una disposizione concentrica ed una direzione parallela a quella. Alterazioni notevoli non si hanno nella loro media, nè nell'avventizia.

Le *capsule surrenali*, le quali macroscopicamente presentavano un volume maggiore del normale, all'esame istologico si presentano, specialmente nella sostanza corticale, ma anche nella midollare, costituite da cellule in uno stadio di iperattività funzionale: nucleo grosso assai ricco di cromatina, regolarmente disposta ed intensamente colorata; nucleolo unico, eccentrico, raramente multiplo e sempre bene evidente; protoplasma chiaramente delimitato e ben colorato. Le cellule cromaffine sono più grandi del normale e più cariche di granulazioni. La capsula degli organi è lievemente ispessita.

Nella sostanza corticale i capillari sono alquanto dilatati e ripieni di sangue. Anche nella midollare sono dei piccoli vasi, alquanto dilatati e ripieni di sangue. Inoltre nella sostanza midollare, in vicinanza dei vasi, si notano accumuli di cocchi, aventi caratteri riferibili a quelli già ricordati nel fegato, ed intorno ai quali si ha una scarsissima infiltrazione parvicellulare, mentre gli elementi propri degli organi hanno perduto i caratteri istologici già ricordati, essendo i loro nuclei poco evidenti ed i contorni cellulari poco netti. Alterazioni notevoli non si riscontrano in corrispondenza dei vasi sanguigni.

La vescica, l'uretra, la vagina, l'utero e le ovaia non presentano lesioni importanti.

Nella *tiroide* si ha un processo flogistico cronico, che presenta una certa analogia con quello già ricordato nei reni. Anche qui si ha l'ispessimento e la neoformazione di un abbondante tessuto connettivale fibroso, ricco di nuclei; la scomparsa di buona parte degli alveoli e dei follicoli; i forti ispessimenti dell'intima dei vasi, e specialmente di quelli che decorrono dentro o alla periferia dei tratti di parenchima fibroso sclerotico.

Tali ispessimenti dell'intima, che talora determinano l'occlusione quasi completa dei vasi corrispondenti, sono, come nei reni, dovuti all'ipertrofia ed iperplasia dell'endotelio e degli elementi cellulari posti tra questo e la limitante interna ed alla presenza di fasci connettivali, di spessore maggiore del normale, di aspetto fibrillare e talora anche omogeneo, ialino, e di fasci e fibre elastiche ondulate e disposte in genere parallelamento alla limitante interna, dal cui sfibrillamento traggono in gran parte evidentemente origine.

Alterazioni notevoli non si notano nella loro media ed avventizia. Solo la prima presenta in qualche tratto una maggiore quantità di tessuto connettivo ed elastico. I piccoli *vasa-vasorum* sono normali.

Nel *cuore* si ha necrosi e desquammazione dell'endotelio epicardico e dello strato immediatamente sottostante; infiltrazione parvicellulare degli strati sottoepicardici; deposizione di fibrina, infiltrata di leucociti mono- e polinucleati, nella quale, dopo numerose ed accurate ricerche, è stato possibile rilevare la presenza di qualche accumulo di cocchi, riuniti a grappolo e resistenti al Gram. Il miocardio del ventricolo sinistro è ipertrofico; l'endocardio integro; gli apparecchi valvola rinormali.

Vasi. — L'aorta ascendente in corrispondenza degli ispessimenti bianco-grigiastri, bianco-giallastri, macroscopicamente rilevati, presenta l'intima notevolmente ispessita, e in essa si possono in certo modo distinguere gli strati descritti da Jores. Lo strato più interno è specialmente formato da un tessuto connettivale fortemente sviluppato, d'aspetto fibrillare, ricco di elementi interfascicolari e con numerose fibre elastiche sottili, le quali hanno un decorso ondulato e diretto in genere parallelamente alla superficie vasale ed alla lamina interna. In corrispondenza delle parti profonde dell'intima si ha la formazione di piccole lacune, rotondeggianti od ovoidali, in cui sono contenute delle piccole cellule rotonde o fusiformi, mononucleate, con scarso citoplasma o dei residui di disfacimento nucleare. Le fibrille elastiche talora seguono i contorni delle lacune, delimitandole quasi; talora invece si spezzettano e quasi penetrano colle loro fine estremità, poco colorate, nelle lacune stesse. Talora tra le varie lacune esse sono atrofizzate e scomparse, ed è perciò resa più facile la confluenza di quelle. Con le colorazioni adatte si nota che la degenerazione grassa interessa specialmente le lamelle connettivali degli strati iperplastici, ed è talora limitata a piccoli focolai, talora estesa quasi uniformemente a tutto il sistema delle lamelle, per lo più in forma di finissime gocciole di grasso. Nella media non si riscontrano notevoli alterazioni, all'infuori di qualche formazione lacunare, situata nello strato più prossimo all'intima e contenente qualche piccolo elemento mononucleato, e all'infuori di qualche piccolo focolaio di degenerazione grassa, che dallo strato profondo dell'intima sembra avanzarsi nello strato più superficiale di essa. L'avventizia è perfettamente normale. Normali sono i *vasa-vasorum*.

In corrispondenza dell'arco aortico e delle varie sezioni dell'aorta discendente si notano ad un dipresso le stesse alterazioni riscontrate nell'ascendente. Solo l'ispessimento dell'intima è maggiore in alcune sezioni più basse, ed in alcuni preparati dell'aorta toracica, con la maggiore quantità di tessuto connettivale ed elastico, si accompagna una più abbondante degenerazione grassa e lacunare che dall'intima passa alla media, attraversando talora l'elastica interna.

Nell'aorta addominale, poco al disopra della sua biforcazione, l'ispessimento dell'intima è notevole, il connettivo assai spesso, fibroso ed in certi punti nettamente ialino. Qui non si notano in genere fibre elastiche o assai debolmente colorate, molto fine e quasi rettilinee. Le formazioni lacunari sono assai numerose ed ampie, e nel maggior numero contengono dei residui di disfacimento nucleare. Anche il connettivo intermuscolare dello strato più interno della media è notevolmente aumentato ed il limite tra la media e l'intima non è chiaro. Anche i fatti di degenerazione grassa sembrano più estesi ed intensi. Nell'avventizia non vi sono alterazioni, e normali sono i *vasa-vasorum*.

Anche le due iliache primitive presentano un ispessimento notevole dell'intima, con un tessuto connettivale fortemente aumentato, denso ed in certi punti ialino. Qui è quasi privo di elementi elastici. Le formazioni lacunari sono rare e poco ampie e la degenerazione grassa evidente negli strati fibrosi elastici. Anche in questi vasi il limite è poco netto tra l'intima e la media. L'avventizia ed i *vasa-vasorum* non presentano alterazioni.

Nelle femorali, e specialmente nella destra, l'intima è ispessita ed è formata principalmente da fasci ingrossati di tessuto connettivale, con molte cellule dell'in-

tima stessa, le quali sono alquanto più grosse dell'ordinario, specialmente nella zona dell'intima che poggia sulla media. Anche in questi vasi si hanno tra i fasci connettivali dell'intima dei sistemi di piccole lacune, in corrispondenza dei quali gli elementi elastici sono in genere scomparsi.

Le stesse alterazioni fondamentali si riscontrano in quasi tutti gli altri vasiche ho potuto studiare, e solo con delle variazioni così piccole, che per brevità trascuro.

Così nella carotide primitiva destra si ha un sistema di lacune numerose confluenti, in modo che il tessuto vi assume un aspetto come alveolare e le lacune sono separate solo da sottili fibre connettivali. La stessa degenerazione lacunare si riscontra nella zona della muscolare assai vicina all'intima, in modo che in certi punti la limitante elastica ne è interrotta ed il limite tra le due tonache poco netto.

Normali si riscontrano le due arterie omerali e la radiale sinistra, mentre nella destra l'intima è in qualche punto lievemente iperplastica.

*
* *

Dalla breve descrizione fatta si rileva anzitutto quali alterazioni possono riscontrarsi nei vasi arteriosi di un individuo di 20 anni, con nefrite cronica, alterazioni che, già osservate in casi di affezioni renali croniche da Senhouse Kirkes e quindi da Johnson nel 1867, sono state successivamente studiate e variamente interpretate da Thoma, Ewald, Gull e Sutton, Senator, Müller, Marchand, Rumpf, Bäumler, Friedmann, Prym, Jores, Hirschfeld, Thorel, Josuè, Fahr, ecc.

Così mentre Johnson, Thoma, Ewald parlano di alterazioni della tonaca media, che Johnson ed Ewald considerano come fatti di ipertrofia funzionale, i quali sono stati messi seriamente in dubbio dal Senator, ma ritenuti possibili anche da Jores; il Gull e Sutton invece descrivono una degenerazione fibrosa-ialoide delle arteriole e capillari della maggior parte degli organi del corpo, la quale nei reni determinerebbe il processo di sclerosi, come le alterazioni varie nei vari altri organi. Cosicchè in base a tale reperto, smentito già da Johnson, ma confermato da Debove, Letulle, Auld, la nefrite cronica rappresenterebbe una parziale manifestazione della specifica affezione vasale. Però tale specificità delle alterazioni dei vasi in casi di nefrite cronica non è stata confermata dal Friedmann, Jores, Prym, Müller, Thorel, i quali parlano piuttosto di ispessimenti lamelloso-elastici dell'intima, che Friedmann sostiene siano dovuti specialmente all'aumento delle membrane elastiche dei vasi in seguito all'ipertrofia funzionale di essi per l'aumentata pressione sanguigna, e ritiene quindi si tratti di un processo ipertrofico, ben diverso dalla comune arteriosclerosi. Però Prym, Jores, Müller, Thorel, riscontrando processi veramente degenerativi, oltre a quelli di ipertrofia rilevati dal Friedmann, considerano gli ispessimenti elastico-iperplastici dell'intima come parziali manifestazioni dell'ordinario processo arteriosclerotico.

L'accordo perciò tra i vari autori non può dirsi completo, esistendo ancora delle incertezze sulla natura e genesi di quelle lesioni vasali e sulla loro sede.

Ho voluto da ciò trarre occasione per pubblicare il caso, occorso alla mia osservazione e che credo non sia destituito di ogni particolare interesse, specialmente in quanto che riguarda una giovine di 20 anni, in cui era da escludersi la possibilità di un'infezione sifilitica, congenita od acquisita, sia per le ricerche anamnestiche accurate, sia per la mancanza di lesioni specifiche caratteristiche nei vari organi,

non ritenendomi autorizzato a considerare l'alterazione dei piccoli vasi arteriosi, specialmente della tiroide e dei reni, come una manifestazione luetica per le ragioni che successivamente esporrò. Mancante era inoltre anche il complesso degli altri dati etiologici, che di solito si hanno per le comuni alterazioni vasali arteriosclerotiche.

*
* *

Da quanto si è detto si sarebbe infatti potuto a tutta prima pensare che le alterazioni riscontrate nei vari vasi arteriosi potessero essere distinte in due tipi principali: il primo che avesse interessato specialmente i vasi del rene e della tiroide; il secondo l'aorta ed i vasi della milza, del pancreas e delle varie estremità.

Infatti la proliferazione descritta dell'endotelio e delle cellule dell'intima, situate tra questo e la limitante elastica interna, sino all'obliterazione talora quasi completa del lume vasale, avrebbe potuto dapprima sussidiare il sospetto che le alterazioni dei vasi renali e della tiroide appartenessero al tipo rigenerativo, essendo l'espressione di un processo di endoaortite obliterante.

E tale sospetto avrebbe potuto essere avvalorato dal fatto, che oltre nel campo fisiologico (obliterazione delle arterie ombellicali e del condotto arterioso di Botallo), siffatti processi endoarteritici si riscontrano specialmente nel campo patologico e non solo in casi di legatura di vasi, nella così detta organizzazione del trombo, in vicinanza di echinococchi (Mariotti-Bianchi), di cisticerchi (Nazari), ecc., ma anche in alcune infiammazioni croniche, come la flogosi tubercolari (Marchiafava, Friedländer, Thaon, Klein, Kiener, Martin, Cornil, Quarnieri, ecc.), le cirrosi epatiche, le miocarditi e le nefriti croniche, ecc.

Onde in questo caso le manifestazioni flogistiche croniche dei reni e della tiroide e l'ipertrofia ed iperplasia delle cellule dell'intima sino all'obliterazione quasi completa dei vasi corrispondenti ben si sarebbero adattate a far a tutta prima pensare che si fosse realmente trattato di un processo di endoarterite obliterante, in rapporto, come vuole specialmente il Koester, con la flogosi cronica locale.

Però l'esame istologico accurato ha permesso di mettere in evidenza dei fatti assai interessanti per la diagnosi anatomica.

Anzitutto si è rilevato che l'ispessimento dell'intima non è dato soltanto dalla proliferazione cellulare, ma anche da un notevole ingrossamento dei fasci connettivali, che in qualche preparato presentano un aspetto nettamente ialino, e da una quantità maggiore del normale di fibre elastiche, le quali in maggior parte provengono da uno sfibrillamento della lamina elastica interna, alla quale, essendo dapprima oblique, si fanno tosto a poco a poco parallele.

Inoltre in qualche preparato si nota, specialmente in vicinanza dell'elastica interna, qualche cellula interfascicolare poco colorata o caduta in degenerazione grassa, degenerazione la quale talora interessa anche gli ispessimenti fibro-elastici.

Mancano inoltre nell'intima piccoli vasi neoformati, nè si ha alcun accenno alla neoformazione di essi.

Questi fatti non avvalorano certo nel loro insieme il sospetto precedente, contro il quale anzi stanno; onde io, uniformandomi alle vedute specialmente di Prym, Jores, Marchiafava e Banti, ritengo piuttosto che si tratti di un vero processo arteriosclerotico dei vasi dei reni e della tiroide.

*
* *

Quanto alle modificazioni descritte nell'aorta e nelle varie altre arterie, io escludo che esse possano essere intese nel senso di Johnson ed Ewald, cioè di una ipertrofia funzionale della tonaca media, poichè per una tale affermazione mancherebbero, almeno in questo caso, i dati positivi dell'osservazione istologica.

Nè credo con il Friedmann, che l'aumento degli elementi elastici dell'intima sia da considerarsi come l'espressione di un processo ipertrofico dei vasi, ben diverso dalla comune arteriosclerosi, perchè l'insieme del quadro istologico e specialmente i fatti degenerativi concominanti mal si adatterebbero con una tale concezione.

Nè penso che si possa parlare con Gull e Sutton di un'affezione vasale specifica da nefrite cronica, non sapendo attribuire alcun carattere specifico ai miei reperti istologici.

Piuttosto ritengo con Prym, Jores, Müller, Thorel, Hirschfeld, che si tratti di vere manifestazioni iniziali del processo arteriosclerotico.

Per lo stadio stesso del processo tali modificazioni sono interessanti, in quanto che possono non solo dimostrare quali alterazioni siano le prime a comparire nel quadro istologico, assai complesso, del processo arteriosclerotico, ma anche come queste alterazioni possano variare nei diversi vasi di uno stesso sistema arterioso.

Così non si può ritenere con Koester, Martin, Rindfleisch, Huchard, Orlowski, Aufrecht che l'arterite obliterante delle arteriole dell'avventizia sia l'alterazione fondamentale e primitiva dell'arteriosclerosi, perchè in questo caso, come nei molti altri già ricordati dal Marchiafava, i vasa-vasorum e l'avventizia stessa di tutti i vasi alterati non presentavano modificazioni speciali.

Piuttosto si è visto (e più chiaramente nell'aorta ascendente) come il processo si sia iniziato negli strati profondi dell'intima con fenomeni degenerativo-iperplastici (ingrossamento e degenerazione ialina dei fasci connettivali, aumento delle cellule proprie dell'intima, ispessimento e neoformazione del tessuto elastico, degenerazione grassa delle cellule interfascicolari e degli strati elastico-connettivali più o meno estesa ed intensa, degenerazione lacunare). In uno stadio successivo tali fenomeni di degenerazione e iperplasia si sono estesi alla parte più vicina dell'intima ed anche alla media, in modo che il limite fra le due tonache non resti così netto come di solito.

Concordemente al Marchiafava, non ho. notato nelle grosse arterie lo sfibrillamento dell'elastica interna così evidente come nelle piccole; mentre, ad eccezione dell'arteria splenica, la degenerazione lacunare dei fasci fibro-elastici era più evidente nei grossi, che nei piccoli vasi. Ciò forse è in rapporto con la diffusione del processo, in quanto che ad eccezione dei reni, della tiroide, della milza e del pancreas, gli altri organi presentavano vasi normali.

E dopo queste brevi considerazioni, allontanandomi dalla teoria flogistica, sostenuta già da Monro, Broussais, Hogdson, Cruveilhier, Rajer, Bouillaud, Bizot, Dittrich, Virchow, Lancereaux, Vulpian, Lebert, Raynaud, Charcot, Brault, Koester, Cornil e Ranvier, e recentemente anche da Ziegler, Roger, Gouget e Boinet, Saltjkow, Aufrecht, Sumikawa, ecc., credo di poter conchiudere con il Marchiafava, affermando concordemente al Lobstein, Huchard, Jores, Romberg, Marchand, Ribbert, Josué, Kaufmann, Banti: « che l'arteriosclerosi è un processo essenzialmente degenerativo ed iperplastico ».

Io però non credo con Berard, Antral, Benda, Manchot, Dmjtrjieff, Coplin, che i fenomeni degenerativi precedano sempre gli iperplastici, nè, specialmente con Jores e Kaufmann, che questi si verifichino sempre prima di quelli; ma piuttosto ritengo che i due processi possano vicendevolmente precedersi a seconda del momento etiologico predominante. Così nel caso della prevalenza dell'azione nociva del fattore meccanico è probabile che l'iperplasia degli elementi elastici e connettivali, verificatasi negli strati più profondi dell'intima (dove questi elementi sono più abbondanti), in seguito al funzionamento esagerato di essi o per l'ipertensione vasale persistente, o per i frequenti cambiamenti di pressione, possa per un momento precedere la degenerazione di essi; mentre forse il contrario avviene quando o il fattore tossico prevale, o un agente nocivo per le sue proprietà tossiche ed ipertensive.

***

Non mi resta ora che dire poche parole sulle alterazioni riscontrate nei vari organi.

Comincerò dalla capsule surrenali, nelle quali, come ho già fatto notare, si riscontrava principalmente uno stato di iperattività funzionale.

È noto come pochi anni fa il Josué, avendo osservato fatti analoghi a questi in tre casi di ateroma dell'aorta, abbia sostenuto che l'origine dell'arteriosclerosi sia da ricollegarsi ad un aumento della funzionalità delle capsule surrenali, ad « un'iperepinefria ».

Questa opinione fu presto confermata dai reperti istologici specialmente di Manikatide, Joan Janu, Vaquez, Froin, Rivet, Kolisko, Galliard, Parkes Weber; le prime ricerche di Josué sulla produzione dell'arteriosclerosi nel coniglio con le iniezioni endovenose di adrenalina furono presto e con febbrile attività continuate (Loeper, Josserand, Fischer, Erb, Ziegler, Külbs, Lissauer, Hedinger, Rzentkowskj, Scheidemandel, Bajlac e Albarède, Loeb e Githens, Pick, e Bonnamour, Tractenberg, Pearce e Stanton, Marini, Baduel, Tarantini, Torri, Braun, Kaiserling, Schirokogoroff, Klotz, Koranji, Biland, D'Amato e Flagella, Sturli, Papadia, Orlowscki Watermann, Loeb e Fleisher, Mejer, Egidi ecc.); le osservazioni si sono succedute alle osservazioni; nuove ricerche si sono aggiunte alle precedenti; le esperienze si sono rapidissimamente moltiplicate e tutte insieme sembrarono dapprima stabilire in modo preciso l'origine surrenale del processo arteriosclerotico. Si cercò anche di stabilire se l'azione nociva dell'adrenalina o dell'estratto fresco delle capsule surrenali sui vasi dipendesse dall'azione ipertensiva dei suoi elementi (Lissauer, Marini, ecc.) o se si trattasse piuttosto di un'azione necrotizzante e calcificante di questi elementi (Fischer, Lardwig, Braun) che persistesse o no dopo l'uso del nitrito di ammile (Rauzier, Watermann), dell'iodio (Koranji, Loeb e Fleisher), del ioduro di potassio (Cummius e Stont, Biland, Egidi), della teobromina (Egidi), dell'eucaina e stovaina (Mejer), della colina (Mansfeld e Kabdebo, Desgrer e Chevalier, Teissier e Thevenot), dell'euftalmina (Mironescu), ecc.

Comunque sia, in base a questi primi fatti si sarebbe potuto pensare, che nel caso nostro l'iperattività funzionale delle capsule surrenali, stabilitasi per uno stimolo ignoto, stesse a rappresentare il fattore primo del complesso quadro morboso, avendo dato origine specialmente per un meccanismo di ipertensione o al processo arteriosclerotico diffuso e quindi alle alterazioni croniche dei reni e della tiroide,

effetto di questo, oppure ad una localizzazione primitiva dell'arteriosclerosi nel rene e nella tiroide. Infatti non sarebbe stato completamente erroneo il pensare che le lesioni arteriose si fossero avute prima nel rene e nella tiroide, e si fossero generalizzate in seguito.

Ed in questo caso, per amore di brevità, non mi dilungherei certo a discutere se fosse stato più razionale spiegare la sclerosi di origine vasale degli organi, accettando la teoria della sclerosi distrofica ammessa da Krejsig, Weigert, von Leiden, Martin, Ziegler, Hoffmann, ecc., alla quale si potrebbe avvicinare il concetto della « antjphosclérose » di Josué e Alessandrescu; o quella della sclerosi perivascolare sostenuta specialmente da Lancereaux, Johnson, Gull e Sutton, Grainger Stewart, Lécorché, Dickinson, Rigal, Duplaix, Haushalter; o quella, che io direi conciliativa, affermata da Bard, Huchard, Demmange, Grasset.

Faccio notare soltanto che per differenziare nel caso nostro il rene descritto, da un rene arteriosclerotico non sarebbe stato certamente sufficiente il criterio della frequenza, avuto anche riguardo alla diversità di opinioni dei vari autori (Schrötter, Romberg, Jores, Lejden e Senator, Friedmann, Nazari).

Per una tale diagnosi differenziale è piuttosto utile il criterio dell'Hirschfeld, il quale sostiene che nel rene arteriosclerotico mancano i forti raggrinzamenti ed i notevoli ispessimenti del connettivo. « In questo poi la superficie esterna è più grossolanamente granulosa, la consistenza minore e l'ipertrofia di cuore meno spiccata e di solito anzi mancante, che non nel rene raggrinzato, indurito » (Kaufmann).

« Inoltre la sclerosi renale di origine arteriosa, quasi esclusivamente corticale, si distingue dalle altre varietà di sclerosi dell'organo oltre che per l'irregolarità delle granulazioni, per la sua asimmetria, l'uno dei reni essendo più atrofico dell'altro » (Lancereaux).

Conclusioni.

Concludendo quindi in base a questi ed altri criterî, che per brevità trascuro, si può dire anzitutto che in questo caso il quadro anatomico offerto dai reni, e quindi anche dalla tiroide, non corrisponde a quello di una pura sclerosi arteriosa degli organi.

Inoltre oggi si sa, relativamente all'arteriosclerosi, quali obbiezioni siano state mosse al metodo sperimentale e quali discussioni ancora si abbiano circa i rapporti di identità o meno tra i risultati di esso ed i dati della patologia umana (Loeper, Inada, Pearce e Stanton, Tarantini, D'Amato, Torri, Marini, Boveri, Baduel, Roger, Gouget e Boinet, Kaiserling, Watermann, Ziegler, Klotz) per cui non pare che si possa certamente identificare il processo di arteriosclerosi dell'uomo con quello di arterionecrosi del coniglio.

D'altra parte è certo che individui con nefrite cronica, arteriosclerosi ed ipertrofia di cuore, l'iperplasia delle capsule surrenali, affermata specialmente da Josué, Oppenheim, Vaquez, Bernard e Rigart, Froin, Rivet, Manikatide, Janu, Wiesel, Ménétrier e Block, Gaillard, è stata messa in dubbio da Pal e Rist e non sempre riscontrata da Marchiafava, Landau, Aubertin e Ambard, Aubertin e Clunet, Pearce.

Contro la pura genesi surrenale da ipertensione dell'arteriosclerosi (a parte le idee di Watson, Krehel, Erlenmeyer, Romberg, Janeway sui rapporti patogenetici tra

arteriosclerosi ed ipertensione) parlano poi chiaramente quei casi nei quali non è stato clinicamente riscontrato alcun aumento della tensione arteriosa (Ferrarini, Devoto, Riva, Cioffi). Così anche « Dunin non ha riscontrato l'ipertensione che nel 21 % dei casi; Grödel nel 35 %; Strasburger nel 50 %; Hasenfeld, Hirsch, Romberg, Ambard l'ammettono solo nei casi di arteriosclerosi, accompagnati da lesioni renali » (Rauzier). Ora bisogna in questi casi necessariamente ammettere che l'ipertensione si sia avuta primitivamente o che non sia stata rilevata?

Inoltre, come osservano Roget, Gouget e Boinet, le capsule surrenali sono relativamente molto più voluminose nei fanciulli che nei vecchi, malgrado l'assenza dell'ateroma nei primi e la sua quasi costanza nei secondi.

Per queste considerazioni quindi io non credo che l'ipertrofia delle capsule surrenali abbia potuto nel caso nostro avere quell'influenza patogenetica grande, che a principio si sarebbe potuto pensare. Per una tale possibile affermazione verrebbe anche a mancare la nozione della causa prima che avrebbe determinato la ipertrofia di esse. Infatti non si potrebbe certo in questo caso parlare di adenomi multipli delle capsule surrenali, come nell'osservazione di Widal e Boidin, quantunque anche questa sia da considerarsi con una certa riserva, essendosi trattato di una donna di 35 anni, alcoolista.

Piuttosto io penso, per quanto la constatazione di un solo caso abbia un valore molto relativo, che esso possa ricordare le osservazioni di Vaquez (caso 1°), Aubertin e Ambard, Barrè, Baduel e specialmente del Sézary, Goldzieher e Schmorl, i quali ultimi recentemente sostengono che lo stato di ipertrofia delle capsule surrenali accompagni quasi costantemente le nefriti croniche pure.

***

Così anche non credo che la flogosi cronica riscontrata nella tiroide abbia potuto essere stata la causa prima del processo arteriosclerotico precoce, in quanto che contrariamente alle vedute di Lortat, Jacob e Sabareanu, Minnich, Revilliod, basate sulle ricerche sperimentali di Rosenblatt e di Eiselsberg, « è noto che in casi di morbo di Basedow con tutte le manifestazioni sintomatiche classiche e durate anche lungo tempo si possono avere miglioramenti notevoli ed anche guarigioni, senza che rimangano segni evidenti di arteriosclerosi e che anche nei casi di morbo di Basedow con gozzo, terminati con la morte, non si trovano alterazioni sclerotiche neppure nelle arterie tiroidee » (Marchiafava).

Piuttosto l'identità delle lesioni vasali e parenchimatose riscontrate nei reni e nella tiroide parrebbe confermare ancora una volta i rapporti funzionali notati tra i due organi, specialmente da Luciani, Dutto e Lo Monaco, D'Amore, Falcone e Gioffredi, Vassale e Generali, Alonzo, Gley, Ughetti, Hofmeister, Blum, Bensen, Tiberti, Manca, Lorand, quantunque in questo caso, volendo anche pensare al rapporto di reciprocità ben sostenuto recentemente nelle funzioni dei due organi sperimentalmente dal Coronedi, non si abbia alcun dato di fatto per stabilire quale di essi abbia potuto primitivamente influire su l'altro.

È però forse probabile che la nefrite cronica rappresenti un fatto primitivo rispetto all'affezione tiroidea, come ora accennerò.

Infatti risulta dall'anamnesi come il soggetto abbia sofferto nell'infanzia di malattie esantematiche. Ora è probabile che un processo nefritico acuto, verificatosi nel corso di un'affezione esantematica (come, ad esempio, la scarlattina) non sia venuto a guarigione con il risolvere dell'affezione primitiva, ma sia invece passato allo stato cronico.

E questa flogosi cronica renale, probabilmente secondaria ad un processo acuto, alla quale si possono riferire i primi sintomi presentati dalla giovane inferma, può ben essere considerata come la causa più importante del processo arteriosclerotico precoce, in quanto che il fattore tossico, impossibile certo ad escludersi nel caso di una nefrite cronica (Strumpell, Roger, Gouget e Boinet, Riesmann) e forse in questo caso anche aggravato per l'affezione cronica della tiroide e specialmente il fattore meccanico per l'aumento della tensione arteriosa in rapporto con la nefrite stessa (e forse anche con lo stato di iperattività concomitante delle capsule surrenali) possono aver costituito quei due momenti etiologici, alla cui azione, sovente combinata, il Marchiafava dà giustamente la maggiore importanza nella genesi del processo arteriosclerotico stesso.

Inoltre questa nefrite cronica parenchimatosa con indurimento secondario fornisce dal punto di vista istologico, contrariamente al lavoro del Rénard, forse la prima risposta alla domanda di Jores, il quale chiede se nel rene con induramento secondario non manchi, a differenza del primitivo, la sclerosi delle piccole arterie.

***

Finalmente ricordo la presenza di quei micrococchi, riuniti a grappolo e resistenti al Gram (molto probabilmente stafilococchi) riscontrati nelle capsule surrenali e nel fegato, i quali parlano di uno stato settico, verificatosi negli ultimi giorni di vita.

L'identità poi di queste forme micotiche con quelle del deposito fibrinoso del pericardio starebbe a dimostrare la natura certamente parassitaria della pericardite acuta ed il passaggio in circolo dei germi patogeni.

NB. Si omette, per deficenza di spazio, la bibliografia, la quale verrà pubblicata negli estratti.

Roma, luglio 1909.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. BOZZI

Contributo al trattamento della tetania paratireopriva mediante ipodermoclisi con sali di magnesio.

Ricerche sperimentali per il dott. CANESTRO CORRADO, assistente.

Uno dei pericoli ai quali va incontro il chirurgo che fa un'operazione di strumectomia è la tetania paratireopriva. Se noi paragoniamo le antiche colle moderne statistiche, vediamo quanto possano a questo riguardo aver influito le conoscenze anatomiche più esatte e la migliorata tecnica. Mentre v. Eiselberg nel 1890, pubblicando il resoconto di 53 strumectomie, riferì come avesse osservato 12 casi di tetania, 8 dei quali mortali, ultimamente, riferendo sopra 500 strumectomie da lui

operate dall'aprile 1901 al giugno 1908, egli dice di aver avuto soltanto 10 casi di manifesta tetania, di cui uno solo mortale (1).

Come si vede, non tutti i casi di tetania paratireopriva sono seguìti da esito fatale, sia perchè non vennero esportate tutte e quattro le paratiroidi, sia perchè oltre ad esse possono esistere delle masse di tessuto paratiroideo incluse profondamente nello spessore della ghiandola tiroide, sia perchè possono esistere paratiroidi aberranti sparse in vari punti del collo. In tali circostanze quindi la tetania non è dovuta ad una abolizione della funzionalità del tessuto paratiroideo, ma solo ad una insufficiente funzionalità di esso. È dimostrato come anche quantità veramente piccole di tessuto paratiroideo dopo un certo tempo possano, aumentando il proprio lavoro, supplire alla deficiente funzionalità e così scongiurare il pericolo. Oltre a queste risorse naturali ne esistono anche altre terapeutiche, spesso però incerte e fallaci. Fu tentata la somministrazione per bocca di preparati opoterapici tiroidei o esclusivamente paratiroidei; furono fatte iniezioni sottocutanee o intravenose di estratto di ghiandole paratiroidi; altri autori (Beebe) utilizzarono il principio attivo di queste ghiandole, che è contenuto nelle sostanze nucleo-proteidi, le quali possono venir separate dalle altre sostanze albuminose mediante precipitazione con acido acetico; infine vennero tentati anche i trapianti di paratiroidi animali o umane sottocute o in altri punti del corpo. I risultati ottenuti con questi sussidî terapeutici furono in alcuni casi utili, in altri si mostrarono insufficienti.

L'iniezione di questi materiali sottocute non raramente ha dato luogo a spiacevoli infezioni; inoltre il procurarsi il materiale per il trapianto, specialmente volendo usare paratiroidi di uomo vivo (che sembrano quelle che dànno le migliori garanzie) può essere tutt'altro che facile. Inoltre sembra, almeno nella grande maggioranza dei casi, che questi trapianti non resistano a lungo, ma che siano seguìti da riassorbimento. Dati i risultati spesso fallaci che si ottengono con questi metodi, che sembrano i più razionali e che certamente debbono tentarsi in ogni caso, io ho pensato se non si potesse venire in loro aiuto anche per qualche altra via.

Fino a poco tempo fa poco si conosceva sull'importanza biologica di uno dei principali costituenti inorganici del nostro corpo, cioè del magnesio. Mentre numerosi e poderosi studi erano stati fatti per il sodio, il potassio e il calcio, si può dire che per il magnesio solo i recenti studi di Meltzer e Auer (2) hanno gettato una nuova luce su questo campo lasciato per tanto tempo tenebroso. Meltzer, studiando le proprietà fisiologiche e farmacologiche dei sali di magnesio, lanciò la geniale ipotesi, che il magnesio sia appunto la sostanza destinata, mediante i suoi poteri inibitori, a moderare le forze di eccitazione, contribuendo così all'equilibrio delle funzioni vitali.

Ora, negli animali paratiroidectomizzati abbiamo appunto un predominio del fattore di eccitazione. Straordinariamente interessante sarebbe per me studiare gli eventuali rapporti esistenti fra la tetania paratireo-priva e il metabolismo del magnesio, studiare la natura chimica del processo che risulta dalla paratiroidectomia

(1) V. Eiselberg. *Ueber Vorkommen und Behandlung der Tetania paratyreopriva beim Menschen.* Beiträge zur Physiol. u. Pathologie, 1908.

(2) Meltzer e Auer. *Physiological and pharmacological studies of magnesium salts. I. Inibitory a. anhesthetic properties*; II. *The toxicity of intravenous iniections;* III. *The narcotizing effect upon nerve fibres;* IV. *The relations of the salts to the peristaltis of the gastro-intestinal canal.* Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research.

e la natura chimica dell'attività funzionale delle paratiroidi; questo argomento sarà appunto oggetto di un mio prossimo lavoro.

Frattanto ho voluto con una prima serie di esperienze studiare specialmente il valore, che i sali di magnesio possono avere in questa forma di tetania.

***

Per le mie esperienze io mi servii di solfato e di cloruro di magnesio, assicurandomi della loro purità e della perfetta sterilizzazione delle loro soluzioni.

Quale animale da esperimento scelsi il cane. Riguardo al modo di somministrazione di questi sali, si potevano scegliere tre vie: quella intraspinale, quella intravenosa e quella sottocutanea. La prima è stata scelta, oltre che allo scopo di ottenere un'anestesia midollare, anche a scopo terapeutico in varie forme morbose in cui si riscontra un'aumentata eccitabilità. Fu adoperata da Blake, Franke, Johnson, Markoe, Matas, Maes, Robinson, Henry, Griffon e Lian, Ramond, Miller nel tetano (1), da Marinesco nella corea (2), da Marinesco e Grandinesco nelle crisi gastriche e nei dolori folgoranti dei tabetici (3). Essa però non è priva di inconvenienti, poichè, oltre a possedere quelli eventuali inerenti a qualsiasi puntura lombare, può anche con una certa facilità determinare dei disturbi della respirazione, che possono talvolta giungere sino alla completa inibizione del centro respiratorio. Un altro inconveniente che può talora osservarsi è la ritenzione di urina, che può persistere anche per vari giorni.

La via intravenosa fu usata da Calcaterra pel trattamento della corea (4), e colle dosi da lui somministrate egli non ebbe ad osservare alcun spiacevole incidente; però è noto come per questa via i sali di magnesio possiedono un alto potere tossico, inoltre questo metodo sarebbe senza dubbio difficilmente praticabile in individui in preda ad attacchi tetanici.

La via da me preferita fu quella sottocutanea, che Calcaterra usò nella cura dell'epilessia (5), adoperando soluzioni di $MgSO_4$ all'1:5 e di $MgCl_2$ all'1:2. Nelle mie esperienze io usai queste stesse soluzioni, che però presto sostituii con vantaggio con vere ipodermoclisi di soluzioni isotoniche di $MgSO_4$. Il grado di concentrazione fu, seguendo il consiglio di Marinesco, del 7.31 %, adoperando così una quantità media fra quella stabilita da Coppet (7.57 %) e quella determinata da Raoult (7.25 %). Possibilmente ogni volta cambiavo il punto in cui dovevo praticare l'iniezione. La sterilizzazione del materiale fu sempre da me diligentemente curata; dopo ogni iniezione veniva praticato un leggero massaggio sulla parte.

Gli atti operativi erano da me eseguiti senza far uso di anestetici. La disinfezione della cute, previa rasatura dei peli, veniva praticata colla semplice tintura di iodio.

Eseguita la paratiroidectomia, io facevo l'esame dei pezzi asportati, onde assicurarmi dell'esattezza dell'operazione. All'autopsia dell'animale toglievo i lobi

(1) *Traitement du tétanos par les injections intra-rachidiennes de sulphate de magnésie.* Martignon, Thèse, Paris, 1908.

(2) Marinesco. *Traitement de la chorée de Sydenham par les injections intra-aracnoïdiennes de sulphate de magnésie.* La Semaine médicale, n. 47, 1908.

(3) Marinesco et Grandinesco. Réunion biologique de Bucarest, 19 mars 1908.

( ) Calcaterra. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche.

(5) Calcaterra. *Azione dei sali di magnesio nell'epilessia.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 87, 1907.

tiroidei e ne facevo l'esame istologico, che, sebbene non fosse in serie, pure, facendo molte sezioni in piani diversi, difficilmente avrebbe potuto lasciarmi sfuggire la presenza di resti di tessuto paratiroideo.

I Esperienza. — Cane barbone. Peso kg. 12.

2 maggio 1909, ore 10. Estirpazione delle 4 paratiroidi.

4 maggio 1909, ore 16. Primi leggeri attacchi di tetania. Dopo un'iniezione sottocutanea di 5 cmc. di soluzione di Mg SO_4 1: 5, l'animale si fa tranquillo, senza essere depresso, cammina bene, offertagli dell'acqua beve.

5 maggio 1909, ore 7 ½. Violenti contrazioni muscolari R = 140, P = 100.

Ore 7.45. Iniezione sottocutanea di 5 cmc. di soluzione Mg SO_4 1: 5.

Ore 8. Respirazione meno faticosa, ma le contrazioni muscolari continuano intense.

Ore 8.10. Altra iniezione sottocutanea di 5 cmc. della stessa soluzione. Le contrazioni muscolari si fanno meno intense, però persistono ancora, per cui alle

Ore 9.10 altra iniezione sottocutanea di 10 cmc. della stessa soluzione.

Ore 9.30. Le contrazioni sono completemente cessate, R = 80, P = 90. Cane tranquillo, attento.

Più tardi si alza e beve un po' di latte.

Nel pomeriggio nuovo violento accesso che viene dominato con un'iniezione di 10 cmc. idem.

Il cane riposa tranquillo, sembra però molto depresso e sonnolento.

6 giugno 1909, ore 7. Violentissimi attacchi tetanici. Rigidità marcata al treno posteriore. Trisma. Respirazione affannosa.

Dopo un'iniezione sottocutanea di 10 cmc. della sopradetta soluzione i fenomeni si attenuano alquanto.

Ore 8. Nuova iniezione sottocutanea di 10 cmc idem.

Poco dopo il cane sembra addormentarsi, i muscoli si rilasciano completamente, la respirazione ritorna normale. Rifiuta il cibo.

Ore 15. Cane irrequieto. Andatura incerta e barcollante, salivazione abbondante, anuria.

Ore 15.15. Due iniezioni sottocutanee di 10 cmc. alle regioni lombari di destra e di sinistra.

Ore 15.45. Il cane dopo qualche sforzo di vomito entra in uno stadio di profonda depressione e sonnolenza,

I muscoli sono completamente rilasciati.

7 maggio 1909, ore 7. Violenti attacchi tetanici. Rigidità assoluta degli arti, trisma, bava alla bocca. R = 200, P = 160.

Ore 7.15. Iniezione sottocutanea di 20 cmc. idem.

I muscoli si rilasciano a poco a poco completamente, la respirazione diventa normale. Il cane giace in uno stato di profonda sonnolenza.

Ore 15. Il cane muore senza essere colto da nuovi attacchi.

NB. Decorso della ferita postoperativa asettica.

Coll'esame istologico dei lobi tiroidei rimasti non si riscontrano resti di tessuto paratiroideo.

II Esperienza. — Cane nero bastardo, peso kg. 10.

2 maggio 1909, ore 10 ½. Estirpazione delle 4 paratiroidi.

5 maggio 1909, ore 7. Violenti attacchi tetanici. P = 136, R = irregolare.

Ore 7 ½. Iniezione sottocutanea di Mg Cl_2 1:2 cmc. 10.

I fatti tetanici rapidamente scompaiono, il polso scende a 82, la respirazione si fa più regolare il cane prende un aspetto quasi normale.

Durante il giorno beve poca quantità di latte.

Ogni tanto si alza e fa qualche passo, sembra però stanco e resta quasi sempre accovacciato in un canto. Non si manifestano ulteriori attacchi.

6 e 7 maggio 1909. Violenti attacchi tetanici che però si possono dominare mediante iniezioni di 5-10 cmc. della suddetta soluzione di Mg Cl_2 1: 2.

8 maggio 1909, ore 8. Nuovo violentissimo attacco tetanico, rigidità trisma, tachipnea, tachicardia.

Dopo un'iniezione sottocutanea dí $Mg\ Cl_2$ 1:2 cmc. 10 le contrazioni cessano, il polso e il respiro si rallentano.

Il cane assume un aspetto apatico.

Leggera congiuntivite, anuria.

Ore 10. Muore senza aver avuto successivi attacchi convulsivi.

NB. Decorso post-operativo asettico. Coll'esame istologico dei lobi tiroidei non si riscontrano resti di tessuto paratiroideo.

III Esperienza. — Cane bastardo biondo, peso kg. 9.200.

2 maggio 1909. Estirpazione delle 4 paratiroidi.

Ore 16. Iniezione sottocutanea di 10 cmc. della soluzione di $Mg\ SO_4$ 1:5 a scopo preventivo.

Il mattino del giorno 3 e 4 si ripete la stessa iniezione.

4 maggio 1909. Nel pomeriggio si manifestano leggiere contrazioni muscolari fibrillari e un certo grado di rigidità del treno posteriore.

5 maggio 1909, ore 7 ½. Violenta tetania, trisma, intensa tachipnea.

Dopo 2 iniezioni a breve intervallo di 10 cmc. della sopradetta soluzione, l'animale sembra addormentarsi, la respirazione è un poco faticosa ma non molto frequente.

Ore 15. Nuovo violento accesso convulsivo.

Ore 15.30. Due iniezioni sottocutanee di 10 cmc. idem.

Poco dopo si ha completo rilasciamento muscolare, il cane giace inerte in uno stato di profonda sonnolenza, sembra quasi che le sue funzioni vitali vogliano spegnersi.

6 maggio 1909. Nuovi attacchi tetanici che vengono completamente sedati con iniezioni sottocutanee di $Mg\ SO_4$.

7 maggio 1909, ore 8. Rigidità del treno posteriore, trisma, tachipnea.

Durante il mattino con intervallo di poche ore faccio tre iniezioni sottocutanee di 10 cmc. della sopradetta soluzione. L'animale si calma, ma appare grandemente prostrato in uno stato di profondo sopore.

Ore 11.40. Muore senza aver più avuto forti attacchi.

NB. Decorso della ferita post-operativa asettico. Coll'esame istologico delle ghiandole tiroidee non si riscontrano resti di tessuto paratiroideo.

IV Esperienza. — Cane bastardo, peso kg. 8.

2 maggio 1909, ore 16.45. Paratiroidectomia completa.

Ore 16. Iniezione sottocutanea di $Mg\ SO_4$ 1:5 cmc. 5 (a scopo preventivo).

La stessa iniezione si ripete nei giorni 3, 4 e 5. Nel pomeriggio di quest'ultimo giorno compare una leggera rigidità del treno posteriore.

6 maggio 1909. Iniezione sottocutanea di 10 cmc. idem. Verso sera si manifestano delle contrazioni muscolari fibrillari e l'andatura si fa incerta.

7 maggio 1909. Nel mattino violente contrazioni tetaniche, che vengono sedate mediante due iniezioni sottocutanee di 10 cmc. della sopradetta soluzione.

8 maggio 1909. Il cane non viene preso da accessi tetanici, ma presenta spiccata rigidità degli arti. Nel mattino e nel pomeriggio si pratica un'iniezione di 10 cmc. idem.

9 maggio 1909, ore 9. Violento attacco tetanico.

Dopo 2 iniezioni di 10 cmc. il cane entra in uno stato soporoso e alle ore 14 muore senza aver avuto ulteriori attacchi.

NB. Decorso post-operativo asettico. Formazione di un piccolo ematoma circoscritto. All'esame istologico assenza di resti di tessuto paratiroideo.

V Esperienza (controllo) — Cane da pagliaio, peso kg. 13.

2 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

4 maggio 1909, ore 16. Leggera rigidità degli arti, andatura incerta.

5 e 6 maggio 1909. Attacchi tetanici ripetentesi a intervalli sempre minori e più intensi. Rapido deperimento.

Il cane muore il giorno 6, alle ore 9 durante un accesso tetanico.

NB. Suppurazione di un punto cutaneo. Assenza di tessuto paratiroideo.

VI Esperienza. — Cane bastardo, peso kg. 9.800.

12 maggio 1909. Paratiroidectomia completa.

13, 14 e 15 maggio 1909. Iniezione sottocutanea di 5 cmc. di soluzione $Mg\ Cl_2$ 1:2 a scopo preventivo.

15 maggio 1909, ore 17. Compare una leggera rigidità al treno posteriore.

16 maggio 1909. Contrazioni a qualche gruppo muscolare, che cessano dopo un'iniezione di 5 cmc. di soluzione $Mg\ Cl_2$ 1:2.

17 e 18 maggio 1909. Violenti attacchi tetanici, che si riescono però a dominare con iniezione di $Mg\ Cl_2$.

19 maggio 1909. Il cane è profondamente sonnolento, presenta fini contrazioni fibrillari, ha un aspetto emaciato, non può reggersi in piedi. La respirazione è frequente e irregolare. polso debole.

Alle ore 10 muore in uno stato di adinamia.

NB. Decorso post-operativo asettico. Assenza di resti di tessuto paratiroideo.

VII Esperienza. — Cane bastardo, peso kg. 11.

12 maggio 1909. Estirpazione delle quattro paratiroidi, unitamente ad un piccolo pezzo di tessuto tiroideo del lobo di sinistra.

14 maggio 1909, ore 10. Compare leggero tremito agli arti posteriori, leggera tachipnea e tachicardia.

Dopo un'ipodermoclisi con soluzione isotonica di $Mg\ SO_4$ cmc. 75, si ha un rapido miglioramento.

15 maggio 1909, ore 8. L'animale sta accovacciato cogli arti in estensione spasmodica e presenta tratto tratto tremiti e violenti contrazioni per tutto il corpo.

Ore 9.10. Ipodermoclisi idem 150 cmc.

Il cane si addormenta e sta in riposo assoluto per varie ore. Rifiuta il cibo. Durante il giorno non ebbe più veri accessi, ma solo qualche contrazione muscolare fibrillare.

16-17 maggio 1909. Al mattino il cane vien colto da attacchi tetanici non molto violenti, che vengono sedati con ipodermoclisi idem cmc. 150, il resto della giornata lo passa abbastanza tranquillo.

18 maggio 1909, ore 11. Il polso si fa più debole, la respirazione più superficiale e frequente, e l'animale muore.

NB. Decorso post-operativo buono, vi fu solamente una leggera suppurazione di qualche punto cutaneo. Assenza di resti di tessuto paratiroideo.

VIII Esperienza. — Cane spinone. Peso kg. 14.900.

12 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

14 maggio 1909. Nel pomeriggio comparsa di leggere contrazioni fibrillari e di una certa rigidità del treno posteriore.

15-16 maggio 1909. Al mattino leggere contrazioni tetaniche, che cessano mediante un'ipodermoclisi di soluzione isotonica di $Mg\ SO_4$ cmc. 100.

17-18-19 maggio 1909. Il cane non viene mai colto da violenti accessi tetanici, presenta però al mattino leggere contrazioni, modica polipnea e una certa rigidità del treno posteriore, fatti che si dileguano con facilità facendo giornalmente una ipodermoclisi di 100 cmc. della solita soluzione isotonica.

20 maggio 1909. Le condizioni generali si sono alquanto aggravate, si notano potenti contrazioni, che però cedono all'azione di un'ipodermoclisi idem di 100 cmc.

21 maggio 1909. L'animale è molto dimagrato, apatico, esaurito, con polso frequente e debole, respirazione affannosa e irregolare. Alle ore 11 muore senza aver più avuto accessi convulsivi.

NB. Decorso post-operativo asettico. Assenza di tessuto paratiroideo.

IX Esperienza. — Cane volpino. Peso kg. 13.500.

12 maggio 1909. Paratiroidectomia totale (l'esame istologico successivo dimostrò però come fossero state tolte soltanto le paratiroidi).

13-14-15 maggio 1909. Un'ipodermoclisi di soluzione isotonica di $Mg\ SO_4$ cmc. 45 (cioè circa gm. 0.25 per kg. di peso dell'animale) a scopo preventivo.

16 maggio 1909. Nel mattino cominciano le prime contrazioni. Dopo un'ipodermoclisi idem di cmc. 90, il cane prende un aspetto normale. Prende cibo.

17 maggio 1909, ore 9. Violento accesso tetanico. Si pratica un'ipodermoclisi idem di 90 cmc., e dopo circa un quarto d'ora, l'animale comincia a migliorare e subentra un completo rilasciamento muscolare. Sonnolenza, adinamia.

18 maggio 1909. Nel pomeriggio il cane viene colto da un nuovo accesso, ma meno intenso di quello di ieri, che si dilegua rapidamente dopo una solita ipodermoclisi di 90 cmc.

19 maggio 1909. Non si ha alcun accesso, solo leggera rigidità degli arti. Ipodermoclisi di 90 cmc. seguìta da notevole miglioramento.

20-21 maggio 1909. Nessun accesso, condizioni generali discrete. Ipodermoclisi idem di 45 cmc.

22 maggio 1909. Nuovo accesso. Tachicardia. Tachipnea. Dopo ipodermoclisi idem di 90 cmc., rapido miglioramento.

23-24-25 maggio 1909. Il cane è alquanto dimagrito, ha però un'aspetto quasi normale, non viene colto da fenomeni tetanici e prende cibo. Giornalmente faccio un'ipodermoclisi di 45 cmc. della suddetta soluzione.

26 maggio 1909. Continuando a mantenersi buone le condizioni del cane, sospendo le ipodermoclisi.

Dal 26 maggio al 7 giugno, il cane ha continuato a migliorare il suo stato generale. Pensando che questo stato di cose fosse da attribuirsi alla paratiroidectomia forse rimasta incompleta, mi decido a intervenire nuovamente.

8 giugno 1909. All'operazione trovo infatti una paratiroide nettamente distinguibile, che asporto e esamino istologicamente.

10-11 giugno 1909. Il cane viene colto da ripetuti e violenti accessi convulsivi e muore durante uno di questi attacchi.

NB. Decorso post-operativo asettico. Coll'ulteriore esame istologico dei lobi tiroidei, non si riscontrano resti di tessuto paratiroideo.

X Esperienza (controllo). — Cagna terrier. Kg. 5.600.

12 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

15 maggio 1909. Nel mattino si hanno lievi contrazioni muscolari fibrillari, nel pomeriggio violenti convulsioni tetaniche.

16-17 maggio. Gli accessi tetanici si ripetono a brevi intervalli con maggiore intensità. Il cane in uno stato veramente miserabile, muore durante unattacco, alle ore 15.

XI Esperienza. — Cane spinone. Peso kg. 14.900.

17 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

17-18-19 maggio 1909. Ipodermoclisi di soluzione isotonica di $MgSO_4$ cmc. 50 (cioè circa un quarto di gm. per kg. di peso) a scopo preventivo.

Nel pomeriggio di questo ultimo giorno si manifestano leggere contrazioni fibrillari e lieve rigidità del treno posteriore.

20 maggio 1909. Intenso accesso tetanico. Dopo un'ipodermoclisi di 100 cmc., la sindrome tetanica in breve si dilegua.

21 maggio 1909. Frequenti contrazioni fibrillari. Ipodermoclisi idem cmc. 100. Rapido miglioramento.

22-23 maggio 1909. Al mattino leggera rigidità con qualche contrazione clonica, che migliorano mediante la solita ipodermoclisi di cmc. 100.

24 maggio 1909. Il cane ha un aspetto migliore di ieri, beve volentieri il latte. Ipodermoclisi di 50 cmc.

25-26-27-28 maggio 1909. L'animale non presenta mai violenti accessi tetanici, ha però, tratto tratto, delle contrazioni cloniche, una certa rigidità degli arti e qualche accesso di polipnea. Giornalmente viene praticata un'ipodermoclisi di 100 cmc.

29 maggio 1909. I fatti tetanici sono molti attenuati, ma le condizioni generali sono pessime. Alle ore 11 il cane muore in adinamia.

NB. Decorso post-operativo asettico. Assenza di tessuto paratiroideo.

XII Esperienza. — Cane bastardo. Peso kg. 13.200.

17 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

17-18-19-20 maggio 1909. Giornalmente viene praticata un'ipodermoclisi di soluzione isotonica di $Mg SO_4$ cmc. 45 (cioè circa gm. 0.25 per kg. di peso) a scopo preventivo.

21 maggio 1909. Al mattino compare una leggera rigidità del treno posteriore, che cessa mediante un'ipodermoclisi di 90 cmc.

Lo stesso si ripete il giorno seguente.

23 maggio 1909. Qualche intensa contrazione tetanica. Tachipnea, tachicardia. Un'ipodermoclisi di 90 cmc. esercita, come di solito, una potente azione sedativa su questi fenomeni.

24-25 maggio 1909. L'animale non presenta veri attacchi tetanici, ma solo una certa rigidità degli arti posteriori con tachipnea intermittente. Detti fatti morbosi si attenuano e si dileguano mediante ipodermoclisi quotidiane di 90 cmc.

26 maggio 1909. Nel mattino accesso convulsivo epilettiforme. Dopo un'ipodermoclisi (90 cmc.) il cane si calma e entra in uno stato di profonda sonnolenza.

27 maggio 1909. Attacco tetanico non molto violento, che viene sedato colla solita ipodermoclisi.

28 maggio 1909 Le condizioni generali del cane continuano a peggiorare. Il cane ha perduto circa un quarto del suo peso.

Tachipnea, tachicardia, contrazioni cloniche di qualche gruppo muscolare. Dopo un'ipodermoclisi (75 cmc.) cessano le contrazioni, ma aumenta lo stato di prostrazione generale.

29 maggio 1909. Nel mattino il cane muore in completa adinamia.

NB. Decorso post-operativo asettico. Assenza di resti di tessuto paratiroideo.

XIII Esperienza. — Cane terrier. Peso kg. 12.100.

17 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

17-18-19-20 maggio 1909. Ipodermoclisi con soluzione isotonica $MgSO_4$ cmc. 40, a scopo preventivo.

Nel pomeriggio del 20 maggio si manifestano delle leggere contrazioni fibrillari.

21 maggio. Vero accesso tetanico. Alcuni minuti dopo un'ipodermoclisi di 80 cmc. si ha vomito, più tardi i muscoli si rilasciano e l'animale si fa più tranquillo.

22, 23, 24. 25 maggio 1909. Il cane non ha veri accessi tetanici, ma presenta una andatura incerta, frequenti contrazioni fibrillari, facile polipnea e tachicardia. Ogni giorno si pratica un'ipodermoclisi (80 cmc.), che riesce ad attenuare molto questi sintomi.

26 maggio 1909. L'animale si trova in un continuo stato subtetanico, rifiuta il cibo, appare straordinariamente deperito.

L'ipodermoclisi, se ha qualche azione sui fatti tetanici, non modifica però lo stato di profonda prostrazione.

L'animale muore il giorno seguente alle ore 13, senza aver più avuti accessi tetanici.

NB. Decorso post-operativo asettico. Assenza di resti di tessuto paratiroideo.

XIV Esperienza. — Cane bastardo. Peso kg. 10.

17 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

17, 18, 19, 20 maggio 1909. Ipodermoclisi di soluzione isotonica $MgSO_4$ cmc. 35 (circa 0.25 gm. per kg. in peso) a scopo preventivo.

21 maggio 1909. Comparsa di una leggera rigidità agli arti. Dopo un'ipodermoclisi di 70 cmc. l'andatura si fa normale.

22 maggio 1909. Violento accesso tetanico, trisma. Con un' ipodermoclisi di 70 cmc. si ottiene una rapida azione sedativa.

23, 24, 25, 26 maggio 1909. L'animale non viene più colto da forti accessi tetanici, solo presenta una certa rigidità degli arti, contrazioni muscolari fibrillari. Si nota però un notevole dimagramento e una leggera congiuntivite. Giornalmente si pratica un'ipodermoclisi di 70 cmc.

27 maggio. Violento accesso tetanico, accompagnato da intensissima tachipnea. Subito dopo un'ipodermoclisi di 70 cmc. si ha vomito, poi a poco a poco l'accesso si calma e subentra uno stato di profonda sonnolenza.

28 maggio 1909. L'animale tratto tratto presenta delle violenti contrazioni per tutto il corpo, l'andatura è quasi impossibile.

Mediante la solita ipodermoclisi (70 cmc.) si ottiene il completo rilasciamento muscolare.

29 maggio 1209. Leggero attacco convulsivo, che viene facilmente domato con un'ipodermoclisi (70 cmc). L'animale è sonnolento, depresso, apatico, fortemente deperito, con respiro irregolarissimo, polso filiforme.

Alle ore 17 muore.

NB. Decorso post-operativo asettico. Assenza di resti di tessuto paratiroideo.

XV Esperienza. — Cagna bastarda. Peso kg. 9.700.

17 maggio 1909. Paratiroidectomia totale.

19 maggio 1909. Alle ore 14 primo attacco tetanico.

20, 21 maggio 1909. Intensi accessi tetanici che si susseguono a intervalli più o meno brevi.

Alle ore 16 del giorno 21 il cane muore durante un violentissimo accesso.

NB. Decorso post-operativo asettico. All'esame istologico dei lobi tiroidei non si riscontra presenza di tessuto paratiroideo.

Considerazioni.

Da tutte queste esperienze risulta in modo netto e preciso la *potente azione sedativa* che i sali di magnesio esercitano sui fenomeni tetanici. La loro somministrazione in un cane in preda ai più violenti accessi convulsivi, accompagnati da spiccata rigidità degli arti, trisma, tachipnea, tachicardia, può sempre riescire ad ottenere una rapida cessazione di ogni contrazione, un completo rilasciamento muscolare, la regolarizzazione del polso e del respiro. La *durata* del loro benefico effetto varia assai a seconda della dose adoperata e dello stato dell'animale; comunemente essa oscilla da poche ore a 24 e più. La *dose* necessaria per sedare questi attacchi non è sempre la stessa, e mentre di solito i primi accessi si riescono a dominare con pochi grammi di sale, in seguito, quando i fenomeni si aggravano, è necessario ricorrere a dosi assai più elevate. Una dose però corrispondente a 0.50 gm. per kg. in peso dell'animale si è sempre mostrata sufficiente allo scopo. Il ricorrere a dosi maggiori, non però superiori a gm. 2 per kg. in peso dell'animale, sebbene non esponga a seri pericoli, pur tuttavia determina uno stato di prostrazione e di esaurimento tale, che le condizioni generali dell'animale, continuandone l'uso, vanno rapidamente peggiorando. È da notare inoltre che i cani tetanici sembra offrano una maggiore resistenza contro la tossicità di questi sali. Secondo le esperienze di Meltzer, le alte dosi sono capaci di determinare una vera e completa anestesia generale, che può durare due o tre ore. Le dosi superiori ai 2 gm. per kg. in peso dell'animale devono essere considerate come tossiche, perchè capaci di determinare un completo arresto del centro respiratorio, seguìto da morte.

Noi nelle nostre prime esperienze abbiamo iniettato soluzioni concentrate 1:5 e 1:2, e seguendo scrupolosamente le norme dell'asepsi non abbiamo mai avuto formazione di ascessi, di cui ebbe a lamentarsi Meltzer. Però abbiamo osservato come a queste soluzioni concentrate siano da preferirsi quelle isotoniche, le quali, oltre ad essere meno irritanti, hanno il vantaggio di avere un effetto di maggiore durata, forse dovuto alla diluizione delle sostanze tossiche esistenti in circolo.

Il Lusena (1) ha infatti dimostrato come i sintomi tetanici possono attenuars mediante un salasso e successiva iniezione endovenosa di soluzione fisiologica.

Se la somministrazione dei sali di magnesio riesca a prolungare la vita degli animali paratiroidectomizzati è difficile poterlo stabilire esattamente dal numero relativamente scarso delle nostre esperienze.

Di solito la paratiroidectomia, non seguìta da successive cure, è mortale in 3-5 giorni (2). I nostri cani di controllo morirono appunto in 4ª e 5ª giornata; però

(1) Lusena. *Fisio-patologia dell'apparato paratirodeo.* Firenze, Nicolai, 1899.

(2) Vassale e Generali. *Sugli effetti dell'estirpazione delle glandole paratiroidi.* Rivista di patologia nervosa e mentale.

Lusena. L. c.

vi furono altri ricercatori che ebbero una sopravvivenza maggiore (1). I casi da noi trattati con sali di magnesio furono mortali in 5ª, 6ª, 7ª, 7ª, 6ª, 9ª, 12ª, 11ª, 10ª, 12ª giornata; uno solo (Esperienza IX) morì in 30ª giornata, e fu precisamente quello in cui la paratiroidectomia fu incompleta. Nessuno quindi di essi è morto nel breve periodo di 3-5 giorni, che sembra il più comune negli animali paratirodectomizzati. È vero che, non volendo ammettere l'azione benefica della cura, si potrebbe ricercare la causa di questa maggiore sopravvivenza nella persistenza di resti di tessuto paratirodeo di cui ci sia sfuggita la presenza, o per l'incompleto esame istologico dei lobi tiroidei, o per essere esso localizzato in altri punti del collo; come pure questo decorso anormalmente prolungato potrebbe essere dovuto ad una peculiare maggiore resistenza di oscura origine dell'animale. Io crederei tuttavia che non si tratti di un casuale rapporto di coincidenza, ma con più verosimiglianza di un favorevole effetto della somministrazione di questi sali.

Certamente essi calmano i fenomeni convulsivi e quindi impediscono la produzione di quelle sostanze tossiche, che durante questi si formano, inoltre spesso tranquillizzando l'animale gli permettono di bere, e in tal modo combattere il progressivo e rapido deperimento e nello stesso tempo favorire la diluizione dei materiali tossici e la diuresi.

Riguardo al valore che possono avere le iniezioni fatte a *scopo preventivo*, noi diremo che negli 8 casi, in cui noi le abbiamo praticate i fenomeni tetanici sono comparsi in 2ª, 3ª, 3ª, 4ª, 2ª, 4ª, 3ª, 4ª giornata; ora di norma essi si manifestano in 2ª e 3ª giornata, per cui data la lieve differenza e il numero esiguo dei casi non è possibile venire ad una seria conclusione.

Come gia abbiamo accennato nelle nostre esperienze noi *non* abbiamo avuto a lamentarci di *alcun incidente*. Per il nostro scopo non è necessario raggiungere dosi molto elevate e questo specialmente facendo uso di soluzioni assai diluite, per cui non è possibile che si manifestino seri disturbi respiratorî e tanto meno circolatorî. Il Delhaye (2) ha trovato che i sali di magnesio esercitano un'azione dannosa sui reni, io volli quindi esaminare, quando mi fu possibile, le urine dei cani sottoposti al mio trattamento e soltanto in alcuni casi trovai tracce d'albumina e leggera cilindruria, reperto che del resto è frequentissimo in tutti gli animali paratiroidectomizzati.

Riassumendo, il *valore terapeutico* risultante dalla somministrazione di questi sali consiste nel sedare in modo veramente sorprendente gli accessi convulsivi, nel modificare favorevolmente il male attenuandone i sintomi e prolungandone il decorso. Se pure esso non è sufficiente per mantenere in vita gli animali, i quali inesorabilmente soccombono, pur tuttavia esso costituisce non solo un eccellente mezzo sedativo contro le atroci sofferenze, ma forse anche un valido aiuto per superare il periodo critico di insufficienza paratiroidea, nei casi fortunati in cui resti di tessuto paratiroideo a poco a poco iperfunzionando riescano a supplire la perdita di sostanza o in cui nuovo tessuto paratiroideo possa essere trapiantato.

---

(1) Segale. *Sull'ablazione delle tiroidi e delle paratiroidi.* Archivio per le scienze mediche, vol. XXX, 1906.
(2) Delhaye. *L'anestésie par les sels de magnésium.* Bull. de la Soc. roy. d. Sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1908. H4.

Qual'è ora il *modo di agire* di questi sali? La loro azione è dovuta soltanto alle loro proprietà farmacologiche anestetiche e inibitrici (comuni con altri sali) o piuttosto alle loro proprietà fisiologiche venendo essi a porre in un modo specifico un equilibrio nel metabolismo organico alterato per l'asportazione del tessuto paratiroideo?

Sono state studiate da Mac Callum e C. Voegtling (1) alcune modificazioni che avvengono nel metabolismo degli animali paratiroidectomizzati ed essi hanno trovato:

1° Una marcata riduzione del contenuto in calcio dei tessuti, specialmente sangue e cervello, durante la tetania.

2° Un'aumentata eliminazione di calcio nelle urine e nelle feci durante lo sviluppo della tetania.

3° Un'aumentata eliminazione di azoto nell'urina.

4° Un'aumentata eliminazione di ammoniaca nell'urina con

4°-*a* Un'aumentata quantità di ammoniaca nell'urina.

5° Un'aumentata quantità di ammoniaca nel sangue.

Essi non hanno però studiate le modificazioni che avvengono nel metabolismo del magnesio, la cui importanza biologica è finora poco conosciuta, ma che dagli studi di Meltzer e Auer (2) sembra abbia un grande valore nei fenomeni di inibizione delle varie manifestazioni della vita animale. Con tutta verosimiglianza tali modificazioni avvengono e lo studiarle potrebbe condurci alla spiegazione di questi fatti.

Il Lusena (3), che molto ha contribuito allo studio della fisio-patologia delle paratiroidi, nel 1906 ha terminato un suo lavoro dicendo: « le conoscenze sulla funzione dell'apparato tiro-paratiroideo sono tuttora molto scarse e incomplete e nessuno potrebbe seriamente interpretare tutti i risultati sperimentali. Questi in maggiore copia che sia possibile debbono essere osservati e elencati. Forse indagini di altra natura, le chimiche ad esempio, potranno in giorno che non credo molto prossimo, spiegare i fenomeni che oggi appaiono così oscuri ».

Io credo che appunto nel campo chimico debbano essere dirette le nuove ricerche e seguendo l'indirizzo che ci viene dato dal Nord-America, spero, che non sia poi tanto distante il giorno, in cui nuova luce possa essere gettata su queste nostre scarse conoscenze odierne.

Conclusioni.

L'A. dopo avere brevemente esposto lo stato attuale del trattamento della tetania paratireopriva, riferisce come il suo presente lavoro sperimentale sia basato sopra i recenti studi di Meltzer e Auer, i quali hanno messo in luce le proprietà fisiologiche e farmacologiche di uno dei principali costituenti inorganici del nostro corpo, cioè del magnesio.

Egli partendo dal concetto di Meltzer che il magnesio sia appunto la sostanza destinata mediante i suoi poteri inibitori a moderare le forze di eccitazione contri-

(1) Mac Callum Voegtling. The Journ. of. Exper. Medic. N. 1, 1909.
(2) Meltzer e Auer, l. c.
(3) Lusena. *Nuove ricerche sull'apparato tiroparatiroideo.* Riforma medica, Anno XXII, num. 8.

buendo così all'equilibrio delle funzioni vitali, ha pensato che negli animali paratiroidectomizzati, in cui osserviamo precisamente un predominio del fattore di eccitazione, esista un alterato metabolismo del magnesio. Si riserva di studiare in un prossimo lavoro i rapporti esistenti fra la tetania paratireopriva e il metabolismo del magnesio e la natura chimica del processo che risulta dalla paratiroidectomia; frattanto ha voluto con una serie d'esperienze studiare semplicemente il valore che i sali di magnesio possono avere in questa forma di tetania. Quale animale da esperimento ha scelto il cane, i sali adoperati furono $MgSO_4$ e $MgCl_2$. I migliori risultati li ottenne mediante ipodermoclisi con soluzioni isotoniche di sali di magnesio. Il valore terapeutico risultante dalla somministrazione di questi sali si è mostrato veramente sorprendente nel sedare gli accessi convulsivi e modificare favorevolmente il male attenuandone i sintomi e prolungandone il decorso. Se esso non si è mostrato sufficiente per mantenere in vita gli animali, i quali inesorabilmente soccombono, tuttavia esso costituisce un eccellente mezzo sedativo contro le atroci sofferenze, e forse anche un valido aiuto per superare il periodo critico di insufficienza paratiroidea, nei casi fortunati in cui resti di tessuto paratiroideo, a poco a poco iperfunzionando, riescono a supplire la perdita di sostanza, oppure nuovo tessuto paratiroideo possa essere trapiantato.

Sul modo di agire di questi sali l'A. avanza la questione se la loro azione sia dovuta semplicemente alle loro proprietà farmacologiche anestetiche e inibitrici (comuni con altri sali) o piuttosto alle loro proprietà fisiologiche, venendo a porre in modo specifico un equilibrio nel metabolismo organico alterato per l'asportazione del tessuto paratiroideo. Egli crede che solo uno studio completo sulle modificazioni che avvengono negli animali paratiroidectomizzati, potrà dare una sicura risposta e che saranno appunto le ulteriori ricerche nel campo chimico quelle che potranno portare nuova luce allo studio della fisiopatologia delle paratiroidi.

IV.

II Clinica medica nella R. Università di Napoli
diretta dal prof. A. Cardarelli

Infezioni miste con il bacillo melitense

Ricerche sperimentali

per il prof. ARNALDO CANTANI, libero docente e aiuto.

Lo studio delle infezioni miste nella febbre mediterranea ha certamente un grande valore pratico poichè, per quanto non numerosi siano i casi comunicati, per tanto a chi ha acquistato una certa pratica in simile argomento, risulta come molto più frequenti simili casi debbano essere di quel che generalmente non si creda e molto più importanti per le conseguenze che simili infezioni miste possono avere per la guarigione dell'ammalato.

Ed infatti, complicazioni con le comuni forme di autointossicazioni col *b. coli* a me è capitato qualche volta di osservarne, molte altre volte di sospettarle. In alcuni ammalati da me osservati, convalescenti quasi di febbre di Malta, potetti constatare, per esempio, che la febbre in seguito a somministrazione di un purgante rapidamente scendeva sino a scomparire del tutto per non più ritornare. In altri potetti constatare dei gradi discreti di agglutinabilità del siero per il *b. coli*, che se di molto era inferiore a quello che si osservava pel micrococco melitense pur tuttavia raggiungeva una cifra abbastanza alta da far sospettare, più che una coagglutinazione, l'esistenza di una compartecipazione al processo del *b. coli*.

In qualche altro caso, dichiarato con precisione febbre di Malta mercè la siero-reazione e l'emocultura, il sopraggiungere di un fatto tubercolare, venuto secondariamente, può essere indizio appunto oltre che di una predisposizione alla malattia per lo stato di debolezza generale, anche di una più diretta compartecipazione al processo da parte del micrococco melitense. E recentemente il Gioseffi (*Gazzetta degli Ospedali*, 1909) cita un caso consimile con infezione mista tubercolare e micrococcica.

D'altra parte qualche caso da me osservato in cui la presenza di suppurazioni faceva facilmente sospettare che ad esse non fosse del tutto estraneo il micrococco melitense associato ai comuni piogeni, rendeva a me interessante di studiare anche da questo punto di vista l'andamento delle infezioni miste sperimentali tra il melitense e gli altri batterî piogeni.

Riusciva inoltre di grande importanza lo studio del modo di comportarsi della sieroreazione in questi casi, essendo parecchie volte entrato in sospetto che l'esito negativo di questa prova diagnostica in ammalati di febbre di Malta sicuramente diagnosticata in prosieguo mediante l'emocultura potesse dipendere da influenza esercitata da altra infezione concomitante e specialmente da quella più comune da *b. coli*.

Lo studio d' altra parte delle influenze da parte del micrococco sulla virulenza degli altri batterî o viceversa poteva riuscire sperimentalmente utile contribuendo a spiegarci il perchè di certi aggravamenti non ancora ben spiegati che avvengono nel decorso dell'infezione melitense, aggravamenti che si avverano molto spesso in seguito ad errore di vitto e che potrebbero per l'appunto, dato che la febbre melitense non è malattia intestinale, essere dovuti a compartecipazione secondaria da parte dei microbi intestinali, che nella febbre mediterranea potrebbero, per ragioni che qui sarebbe troppo lungo enumerare, acquistare maggiore virulenza, specie se vi fosse dato occasione da errori dietetici.

Non poteva quindi non riuscire interessante, dall'uno e dall'altro punto di vista, questa mia ricerca di cui espongo qui brevemente i risultati. Debbo solamente premettere che analoghe ricerche furono eseguite contemporaneamente alle mie nella clinica del prof. De Renzi ma non ne conosco i risultati.

Di queste mie ricerche fu fatto un breve cenno al Congresso di medicina interna di Roma (1908). Ne completo ora la pubblicazione che non potetti fare prima per ragioni indipendenti dalla mia volontà.

Furono prescelti per questi esperimenti le specie batteriche che più facilmente potevano essere chiamate come cause efficienti in una infezione melitense, e cioè il

b. coli, il bacillo del tifo, lo streptococco, lo stafilococco, il diplococco, il bacillo della tubercolosi, il bacillo dell'influenza.

Gli animali sui quali ho esperimentato sono stati conigli e cavie; come dagli esperimenti di altri autori precedenti e specialmente da quelli di Carbone, confermati anche recentemente dal Lucibelli, i conigli sono suscettibili quasi costantemente all'infezione melitense, qualunque ne sia il modo d'inoculazione. L'elevamento della temperatura consecutivo all'iniezione, il dimagramento progressivo dell'animale, il presentarsi della reazione agglutinante nel siero, il risultato positivo della emocultura e infine la morte dell'animale che sopravviene in un lasso di tempo piuttosto lungo, variabile dai 4 ai 15 giorni e anche più se trattasi di conigli adulti (1200-1500 gm.), più breve se di conigli giovani (600-800 gm.), dimostrano a sufficienza come ben si possa affermare che il micrococco è patogeno pel coniglio.

Anche nelle cavie potetti osservare una suscettibilità discreta per lo stesso microrganismo.

Gli esperimenti furono condotti inoculando contemporaneamente dosi non mortali della cultura di cui volevo studiare l'influenza sul micrococco, e dosi il più che possibile piccole di quest'ultimo microrganismo. Alcune volte iniettai separatamente i due microrganismi; mi sono servito altre volte anche di culture sterilizzate per studiare il valore dei veleni batterici sul decorso dell'infezione melitense. Preferivo sempre d'inoculare batterî non molto virulenti in associazione col micrococco melitense e ciò era naturale volendo io per l'appunto indagare su di un probabile esaltamento di questi batterî in associazione col melitense.

E poichè il micrococco melitense (che viceversa è un bacillo) produce un' infezione con decorso abbastanza lungo sugli animali, facile riusciva, quando s' impiegavano dosi non molto virulenti di altri batterî di seguire più da vicino l' andamento dell'infezione mista; così anche con la tubercolosi, per cui si incontrano tante difficoltà nello studio sperimentale delle associazioni batteriche a causa della differenza grandissima nel decorso tra l'infezione tubercolare eminentemente cronica e altre infezioni batteriche con carattere spiccatamente acuto (Vedi una mia precedente pubblicazione: *Sulle associazioni microbiche.* Napoli, Sangiovanni, editore, 1903), le difficoltà erano vinte per la tendenza alla cronicità di ambedue le infezioni che si volevano studiare in simbiosi. E passo così alla relazione dei miei esperimenti.

Infezioni miste con il b. coli.

Ho usato diversi campioni di *coli*, di cui uno proveniente dall'Istituto di Igiene di Napoli che chiamerò *coli* D G., un altro isolato dalle feci di un individuo ammalato di febbre melitense che chiamerò *coli* 13 ed un' altra varietà immobile proveniente dallo stesso ammalato (a. 13).

Riassumo per brevità questi esperimenti nelle tabelle 1ª e 2ª.

Ho preferito quasi sempre l'inoculazione simultanea delle due specie microbiche a quella in tempi diversi, poichè a chi è un po' pratico di esperimenti sugli animali capita di osservare spessissimo come facilmente soggiacciano animali già infettati artificialmente o naturalmente malati quando si inocula loro qualsivoglia sostanza anche innocua e specialmente dosi non mortali di batterî.

TABELLA I.

Coniglio — N.	Peso — gr.	Batteri inoculati		Esito	Reperto batteriologico
2729 . .	450	..	2 anse Mel. Kr. . .	+ 12 giorni . . .	Scarsa setticemia da Mel.
2716 . .	435	1 ansa Coli D G . .	..	+ dopo 8 giorni .	Scarsa infiltrazione purulenta il sangue dà reperto negativo.
2717 . .	450	Id. . .	2 anse Mel. Kr. . .	+ dopo 5 giorni .	Enorme quantità di essudato fibrinoso emorragico nel sito dell'inoculazione. Reperto del sangue Mel. + + Coli + + + +.
2718 . .	390	Id. . .	2 anse Mel. Kr. . .	+ dopo 6 giorni .	Essudato emorragico nel sito dell' inoculazione. Reperto del sangue Mel. 0; Coli + + +.
2728 . .	460	s. c. $1/10$ ansa Coli C. 13	..	+ dopo 27 giorni .	Colture col bacillo Coli + + + +.
2714 . .	700	s. c. $1/10$ ansa Coli C. 13	1 ansa Mel. 13 . .	+ dopo 11 giorni .	Infiltrazione purulenta della cute. Reperto dal sangue: Mel. 0; Coli + +.
2719 . .	530	s. c. $1/5$ ansa Coli a 13	..	+ dopo 5 giorni .	Colture dal sangue 0.
2727 . .	420	s. c. $1/10$ ansa Coli a 13	..	Vive.	
2712 . .	520	s. c. $1/10$ ansa Coli a 13	1 ansa Mel. 13 . .	+ dopo 4 giorni .	Colture dal sangue Mel. 0; Coli + + + +.

TABELLA II.

Coniglio — N.	Peso — gr.	Sito della inoculazione	Batteri inoculati		Esito	Autossia e reperto batteriologico
2748 . .	850	Peritoneo	..	1 ansa Mel. Krahl	+ dopo 35 giorni	Peritonite adesiva; culture dal sangue Mel. + +.
2750 . .	900	Id.	1 c.c. brodocultura Coli D S, sterilizzato 2 ore a 60° C.	..	Vive.	
2749 . .	990	Id.	1 c.c. brodocultura Coli D G sterilizzato 2 ore a 60° C.	1 ansa Mel. Krahl	+ dopo 3 giorni .	Peritonite purulenta; colture dal sangue e del peritoneo: Mel. + + + +.
2744 . .	720	Id.	2 c.c. brodocultura Coli 13, sterilizzeto 2 ore a 60° C.	..	Vive.	
2747 . .	1050	Id.	2 c.c. brodocultura Coli 13, sterilizzato 2 ore a 60° C.	1 ansa Mel. Krahl	+ dopo 4 giorni .	Peritonite essudativa; coltura dal sangue Mel. + +; dal peritoneo + + +.

Come si vede dalla tabella 1ª e 2ª, la inoculazione simultanea a conigli giovani del peso da 400-700 grammi circa produce per lo più lo sviluppo di una infezione mista che uccide l'animale molto tempo prima che non ciascuna delle dosi inoculate separatamente, con fenomeni più gravi e con reperti all' autopsia molto più imponenti. Molto spesso però prevale il *coli* sul melitense, trovandosi più frequentemente la setticemia da *coli*.

Se però si ha cura di sterilizzare la coltura di *coli* allora si hanno fenomeni molto più accentuati da parte del melitense, la di cui virulenza viene così esaltata.

Esperimenti fatti con conigli più grandi e perciò più resistenti mi dettero risultati meno concludenti, così pure quelli che per forza dovetti eseguire su conigli più adulti di infezioni secondarie o di inoculazioni di culture sterilizzate da *coli* ad animali precedentemente infettati col melitense.

Ma poichè la via naturale dell'infezione da micrococco melitense è quasi sempre quella della bocca, volli esperimentare anche in questo modo l'infezione mista mettendola in confronto con l'infezione semplice da melitense e con quella da *coli*. Adoperando dei conigli piccoli potetti anche in questo modo avere dei risultati positivi che espongo nella tabella 3ª.

Tabella III.

Esempi d'infezione mista col bacillo Coli dalla via orale.

Coniglio — N.	Peso — gr.	Sito della inoculazione	Batterî inoculati		Esito	Reperto batteriologico
2734 . .	710	Stomaco	..	2 colture Mel. S. A.	+ dopo 7 giorni .	Colture dal sangue: Mel. +++.
2735 . .	820	Id.	1 coltura agar Coli C 13	..	+ id.	Colture dal sangue 0.
2736 . .	750	Id.	1 coltura agar Coli A 13	..	vive	..
2732 . .	800	Id.	1 coltura agar Coli C 13	2 colture Mel. S. A.	+ dopo 3 giorni .	Colture dal sangue: Coli ++++; Mel. +++. Colture dalle feci: Coli ++++; Mel. 0.
2733 . .	670	Id.	1 coltura a 13 . .	Id.	+ dopo 5 giorni .	Colture dal sangue: Coli ++; Mel. 0. Feci 0.

In questi esperimenti è utile far rilevare in primo luogo come anche dalla via orale si può riuscire a produrre setticemia da melitense purchè si adoperino all'uopo conigli molto giovani e dosi abbondanti di coltura, il che credo non venne ancora rilevato da altri autori. Se l'inoculazione si fa contemporaneamente con il *b. coli*, la morte dell'animale si verifica molto più presto, avendosi nel sangue una doppia setticemia in rapporto con i batterî inoculati. Il *b. coli* a 13 si mostrò meno attivo poichè con questo batterio si ebbe bensì l'acceleramento dell'infezione, l'esame batteriologico del sangue dette però il solo *coli* a 13.

Infezioni miste con i comuni piogeni e melitense.

Anche in questi esperimenti i risultati furono abbastanza concludenti (vedi Tab. 4).

Ho adoperato a questo scopo colture di stafilococco aureo non molto virulento e una coltura di streptococco ed una di diplococco isolate ambedue da espettorati umani, coltivate in brodoascite e anch'esse di modica virulenza.

Questi esperimenti sono raggruppati nella tabella 4ª.

TABELLA IV.

Animale — Cavia	Peso — Gr.	Sito della inoculazione	Batterî inoculati		Esito	Reperto batteriologico
2731	420	Peritoneo	..	2 anse Mel. D P.	+ dopo 9 giorni.	Peritonite adesiva purulenta. Colt. dal per.: Mel. + + + +, sangue + + +.
2726	380	Id.	..	1 ansa Mel. D P.	+ dopo 20 giorni.	Essudato fibrinoso nel per. Colt. dal per.: Mel. + + +, del sangue Mel. +.
2742	370	Id.	$^1/_{10}$ ansa Stafilococco	..	+ dopo 5 giorni.	Scarsissimo essudato purulento. Colt. dal per. Staf. +, del sangue 0.
2743	365	Id.	$^1/_{20}$ id. id.	1 ansa Mel. D P.	+ dopo 24 ore. .	Essudato emorragico peritoneale, organi rivestiti di pus. Colt. dal per.: Staf. + + + +, Mel. + + +, dal sangue Staf. 0, Mel. + + + +.
2755	340	Id.	½ cmc. brodo asc. Streptococco 48 ore	..	+ dopo 48 ore. .	Niente liquido per., organi iperemici. Colture 0.
2753	450	Id.	$^1/_{10}$ id, id.	½ ansa Mel. D P.	+ dopo 24 ore. .	Essudato emorragico, enorme iperemia degli organi. Colture dal sangue: Mel. +, Strept. 0; dal per. solo Mel. + + + +.
2756	320	Id.	½ cmc. brodo asc. Diplococco 48 ore	..	+ dopo 4 giorni.	Colture 0.
2754	470	Id.	$^1/_5$ id. id.	½ ansa Mel. D P.	+ dopo 12 giorni.	Peritonite adesiva. Colture dal sangue: Mel. + + + +, Dipl. 0.

Notevoli furono i risultati ottenuti con l'inoculazione endoperitoneale delle cavie contemporaneamente eseguite con lo stafilococco aureo e con le streptococco isolato da un espettorato e di virulenza molto modica. Negativi invece riuscirono gli esperimenti d'infezione mista al diplococco, il che potrebbe anche essere in relazione con la cultura scelta che forse non era sufficientemente virulenta.

Esperimenti d'infezione mista con micrococco melitense e bacillo dell'influenza.

(Vedi tabella seguente).

TABELLA V.

Cavia — N.	Peso — gr.	Sito della inoculazione	Batterî inoculati		Esito	Autopsia e reperto batteriologico
2752. .	200	Peritoneo	1 ansa Influenza 24 ore	..	+ 24 ore. . . .	Essudato peritoneale: Influenza + + +. Sangue + +.
2754. .	220	Id.	$^1/_2$ ansa Influenza 24 ore	..	+ 5 giorni. . .	Essudato peritoneale: Influenza 0. Sangue 0.
2753. .	200	Id.	..	1 ansa Mel. D P.	+ 48 ore. . . .	Iperemia peritoneale. Per. e sangue Mel. + + +.
2751. .	230	Id.	$^1/_2$ ansa Influenza 24 ore	$^1/_2$ ansa Mel. D P.	+ id.	Essudato peritoneale abbondante, organi iperemici. Colture peritoneali: Mel. + + + +, Influenza 0. Sangue Mel. + + +.

La coltura d'influenza adoperata fu isolata da un caso di bronco-pulmonite da influenza tipico, mediante piastra dall'espettorato. Dall'esempio riportato nella tabella 6ª non sembra che l'influenza abbia notevolmente modificato il decorso dell'infezione melitense nè viceversa.

Esperimenti d'infezione mista col bacillo della tubercolosi umana.

Espongo in ultimo nella tabella 6ª i risultati ottenuti con l' inoculazione simultanea del melitense col bacillo della tubercolosi umana.

TABELLA VI.

Cavia — N.	Peso — gr.	Sito della inoculazione	Batterî inoculati		Esito	Autopsia e reperto batteriologico
			Melitense	Tubercolosi		
2765 . .	210	Sotto cute	1 ansa Mel. D P.	..	+ dopo 6 giorni .	Colture dal sangue: Mel. + + +.
2766 . .	340	Peritoneo	Id.	..	+ 18 giorni . . .	Peritonite adesiva. Sangue Mel. + +.
2757 . .	260	Sotto cute	..	1 cc. emuls. T B.	+ id. . . .	Grado di sviluppo della tubercolosi + +.
2758 . .	260	Id.	..	Id.	Si ammazza dopo 18 giorni	Sviluppo tubercolosi +.
2759 . .	410	Peritoneo	..	Id.	Morta accidentalmente in parto dopo 6 giorni	Sviluppo tubercolosi +.
2760 . .	390	Id.	..	Id.	+ dopo 11 giorni.	Tubercolosi + +.
2763 . .	310	Sotto cute	1 ansa Mel. D P.	Id.	Si ammazza dopo 18 giorni, peso 210 gr.	Sotto cute ascesso quanto una nocella. Dal pus Mel. + +. T B +. Tubercolosi di 2° grado. Dal sangue: Mel. + +.
2764 . .	255	Id.	Id.	Id.	Si ammazza dopo 18 giorni, peso 230 gr.	Ascesso già apertosi; per il resto come la precedente.
2761 . .	430	Peritoneo	1/2 ansa Mel. D P.	Id.	Si ammazza dopo 18 giorni, peso 350 gr.	Tubercolosi fortemente sviluppata + + +. Dal sangue Mel. + +.
2762 . .	540	Id.	Id.	Id.	Id.	Tubercolosi di 1° grado. Colture dal sangue: Mel. +.
2763 . .	470	Id.	10 giorni dopo l'infezione tubercolare 1 ansa di Mel.	Id.	+ 2 giorni dopo la iniezione di Mel.	Tubercolosi di 1° grado. Colture dal sangue: Mel. + + + +.
2767 . .	480	Id.	Id.	Id.	+ 3 giorni dopo la iniezione di Mel.	Id.

Come si vede dalla tabella precedente (tab. 6ª) gli esperimenti d'infezione mista con la tubercolosi e il melitense non sono riusciti molto concludenti, nel senso che mai si è osservata una notevole influenza dell'infezione melitense sul decorso della infezione tubercolare, nè viceversa della seconda sulla prima; in un solo animale si è notato uno sviluppo della tubercolosi molto maggiore che nei controlli; negli altri casi vi erano differenze con i controlli, ma queste non erano molto sensibili. Soltanto negli animali precedentemente tubercolizzati e inoculati in un secondo tempo con il

bacillo della tubercolosi si è avuta la morte rapida dell'animale in 2-3 giorni, cioè prematuramente. Lo stesso fatto ho osservato casualmente in un lotto di piccoli conigli che erano tutti affetti da tubercolosi iniziale e che soggiacquero in brevissimo tempo all'infezione da melitense, ma a chi è pratico di questi esperimenti un simile fatto che suole spesso capitare con tutte quasi le nostre infezioni sperimentali non può recare meraviglia.

Tralascio per brevità di enumerare alcuni esperimenti da me istituiti per ricercare se nei casi in cui l'infezione mista era felicemente riuscita si potesse notare un esaltamento della virulenza da parte del micrococco melitense o degli altri microrganismi inoculati simultaneamente. Ora, malgrado che non potessi negare di aver osservato un modico grado di esaltamento, non posso da questo fatto, che entra nell'ordine naturale delle cose quando si fanno passaggi da un animale all' altro, concludere favorevolmente, poichè non mi è mai riuscito di conferire in questo modo una virulenza spiccatamente superiore al micrococco melitense.

Volli indagare, come già dissi in principio, se l'inoculazione contemporanea di altri microbi fosse capace di diminuire il potere di agglutinazione del siero dell'animale e ciò per spiegare possibilmente le ragioni per cui alcune volte il siero di ammalati di febbre di Malta ha reazione agglutinante negativa (vedi mie precedenti comunicazioni).

Ma prima di esporre succintamente questi esperimenti non credo possa riuscire superfluo di riferire su alcuni esperimenti preliminari che debbono riuscire di controllo agli altri e che avevano di mira l'indagine del potere agglutinante nel siero di conigli sani ed in quelli trattati con una o più colture di melitense.

Per ciò che riguarda il siero dei conigli normali, posso sicuramente affermare che, salvo valori di medio grado e facilmente trascurabili (1 : 10-1 : 50), mai ho potuto notare reazioni agglutinanti di una certa importanza nei miei animali. In ognuno di essi prima di praticare l'inoculazione di melitense avevo cura di saggiare sempre il potere agglutinante del siero normale e mai questo raggiungeva il grado di 1 : 100.

Molto facile riesce provocare la formazione di agglutinine in gran numero sul siero dei conigli trattandoli preventivamente con iniezioni di coltura di melitense, ed a questo scopo la via migliore d'inoculazione che più rapidamente conduce allo scopo è quella endovenosa.

Gradi più modici e più lentamente si hanno con le iniezioni sottocute e ancora minori con quelle endoperitoneali.

Nei piccoli conigli trattati con immissione nello stomaco di quantità discrete di melitense (vedi tabella 1ª) si hanno anche modici gradi di reazione agglutinante.

Su di un altro particolare debbo intrattenermi brevemente ed è sulla persistenza della sieroreazione anche dopo che l'animale è morto. Gli animali che restano in vita conservano per lungo tempo il potere di agglutinazione. Ho notato anche una sensibile differenza nella produzione delle agglutinine tra animali adulti che reagiscono molto meglio e animali giovani che dimostrano nel loro siero piccolissime quantità di agglutinine o anche reazioni del tutto negative.

TABELLA VII.

Coniglio che ha fornito il siero					Data dell'estrazione del siero	Reazione agglutinante	
Numero	Peso	Inoculazione	Quantità dei batterî inoculati: Melitense	Quantità dei batterî inoculati: B. Coli		Sul Melitense	Sul Coli
2741	1770	Nel sangue	4 anse di Mel. Kr.	..	24 ore dopo	1: 1000	
2739	1620	Id.	4 id. id.	..	3 giorni dopo	1 : 1000	
2737	1980	Id.	2 id. id.	..	7 id.	1 : 2000	
..	..	..		..	9 id.	1 : 3000	
..	..	..		..	21 id.	1 : 2000	
2729	..	Sotto cute	3 id. id.	..	Muore dopo 4 giorni	Negativa	
2724	1790	Id.	3 id. id.	..	10 giorni dopo	1 : 500	
..		Id.	8 id. id.	..	2 id.	1 : 2000	
2705	1780	Id.	In un mese 16 anse di Mel. D P.	.	2 giorni dopo l'ultima iniezione	1 : 800	
..		Nel sangue	4 anse di Mel. D P	..	+ 3 giorni dopo	1 : 2000	
2725	2150	Peritoneo	4 id. id.	..	10 id.	1 : 500	
..		Id.	8 id. id.	..	1 mese dopo	1 : 2000	
2730	970	Id.	3 id. Kr.	..	+ 4 giorni dopo	1 : 25	
2734	710	Stomaco	2 colture agar Mel. S. A.	..	+ 7 id.	1 : 100	
2709	1050	Sotto cute	..	3 anse coli ster. 3 ore a 60°	Dopo 48 ore con ascesso	1 : 10	1: 40
2704	1380	Nel sangue	..	3 id. id,	Id.	Negativa	1 : 400
2707	1950	Id.	..	2 id. id.	Id.	Id.	1 : 200
..	..		..	8 id. id.	Id.	1 : 25	1 : 200
2746	1170	Peritoneo	1 ansa Mel. Kr.	2 id. id.	Dopo 3 giorni	1 : 1000	0
2708	1270	Sotto cute	6 id. id.	1/10 cmc. id.	..	1 : 2000	..
..		Nel sangue	4 id. id.	2 id. id.	..	1 : 1000	0
2710	1900	Sotto cute	2 id. id.	2 id. id.	Dopo 3 giorni	1 : 250	50
..		..	4 id. id.	4 id. id.	Id.	1 : 500	100
..		Sangue	2 id. id.	2 id. id.	Dopo morto	1 : 400	40
2732	800	Stomaco	2 coltura S. A.	1 coltura Coli	Id.	0	1 : 25

Per gli altri particolari sull'agglutinazione, rimando il lettore alla mia pubblicazione: *Sul valore della emodiagnosi nelle febbricole* (1).

Ho riportato alcuni degli esperimenti così eseguiti nella tabella 7ª, poichè i risultat ottenuti si trovano in contraddizione con quelli citati da Lucibelli e condotti dal dott. Polito nella Clinica del prof. De Renzi. Debbo perciò far rilevare come io non abbia mai avuto da conigli infettati col *b. coli* alti gradi di agglutinazione sul micrococco melitense. Nè mai mi è avvenuto di notare nei conigli sani agglutinazione da parte del loro siero così alta come è avvenuto a Lucibelli (1 : 300-1 : 500), nè conosco le osservazioni di altri autori che questo fatto confermerebbero.

(1) Riforma medica, 1909.

Dagli esperimenti esposti nella tabella 7ª con infezioni miste si rivela piuttosto una diminuzione del potere agglutinante sul *b. coli,* quando contemporaneamente s'inocula questo batterio insieme al melitense, mentre dagli esperimenti del dott. Polito sembra che questo potere si esalti verso l'uno e l'altro batterio.

Rimando del resto il lettore agli esperimenti molto convincenti del D'Amore sulle agglutinine e coagglutinine nel siero di ammalati e di animali immunizzati contro il micrococco melitense (1), esperimenti che hanno avuto presso a poco gli stessi risultati.

Conclusioni.

E volendo finalmente trarre alcune conclusioni dal nostro modesto lavoro, diremo:

1° Che l'iniezione contemporanea a piccoli conigli di colture di bacillo melitense e colibatterio con dosi inferiori o molto vicine alla dose mortale, produce nell'animale un'infezione mista con prevalenza per lo più del *coli* sul melitense, con morte più rapida, con reperti all'autopsia molto più imponenti che non nei controlli. Sterilizzando il *b. coli,* si nota invece molto chiaramente l'azione predisponente e concomitante da parte di questo batterio sul melitense che svolge con maggiore virulenza e con maggiori fatti locali la sua azione. Anche dalla via orale si notano gli stessi fatti.

2° Risultati positivi con l'inoculazione mista si ebbero pure con lo stafilococco e con lo streptococco. Degli altri batterî adoperati non sembra che l'influenza e il diplococco agiscano in modo specialmente favorevole sull'infezione melitense.

3° Egualmente dicasi del bacillo della tubercolosi.

4° Nessuno dei sopracitati batterî contribuì ad elevare sensibilmente la virulenza del bacillo melitense.

5° Le iniezioni simultanee di melitense modificarono piuttosto in senso sfavorevole il grado di agglutinazione pel *b. coli.*

Ed infine, di conclusioni pratiche dai nostri esperimenti possiamo trarne solamente per quanto riguarda l'associazione microbica del melitense col *b. coli* da me osservata abbastanza chiaramente sugli animali, e da tutti i medici sospettata e specialmente messa in evidenza da me al letto dell'ammalato.

Di febbricole polimicrobiche, come vuole intitolarle il Rummo, non ne abbiamo sinora osservate molte; la esistenza loro è però molto probabile, ma molto più facile ad accadere e molto più probabile è appunto l'influenza dei prodotti tossici della putrefazione intestinale, che, per quanto riguarda il *coli*, è sufficientemente provata sul micrococco melitense dai miei esperimenti. La continuazione degli studî a questo scopo intrapresi, ci darà forse in seguito nuovi dati e nuove conclusioni sul tema così interessante di cui ci siamo occupati.

(1) Riforma medica, 1908.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XVII Roma, aprile 1910 Vol. XVII-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Osservazioni sulla terapia delle nefriti da infezione [1]

Dott. prof. UBERTO ARCANGELI

libero docente di patologia speciale nella R. Università, medico primario al Policlinico Umberto I (Padiglione VII) di Roma.

Nel riferire brevemente qualche mia osservazione nella cura delle nefriti da infezione, spero di far cosa utile ai medici pratici, che talora si trovano imbarazzati nella cura di dette nefriti, e non di rado sono vittime di pregiudizi inveterati.

Il principio che io seguo nella cura delle nefriti da infezione è di curare l'infezione con tutti i mezzi che ora sono a nostra disposizione, e non occuparmi della nefrite se non per le prescrizioni igieniche e dietetiche a tutti note.

Questo principio vale anche quando i rimedi specifici (pur troppo assai scarsi) contro le singole infezioni, possono sembrare non indifferenti per il rene. Ecco alcuni esempi.

Nelle nefriti acute che talora accompagnano il reumatismo articolare acuto, il salicilato di sodio, che anche recentemente è stato accusato di produrre albuminuria, non solo non è dannoso, ma è curativo. Ciò ho visto, ad esempio, tre volte in quest'anno: in due casi la nefrite era leggiera: albuminuria intorno all'1 per mille, con cilindruria; nell'altro più grave: albuminuria intorno al 2 per mille, urine scarse con emazie e cilindri sul sedimento, accenno di edemi. In

(1) Comunicazione che doveva essere letta al XIX Congresso di medicina interna a Milano.

tutti e tre il salicilato di sodio alla dose di 8-10 gr. al giorno non solo ha fatto scomparire la febbre ed i dolori, ma anche l'albumina dalle urine, che non era più dimostrabile con gli ordinari reagenti fin dal 2° giorno nei casi più leggieri, e nel più grave era ridotta a traccie.

In uno di questi casi si trattava di un giovane collega che per più giorni non aveva voluto prendere il salicilato di sodio per timore della nefrite!

Lo stesso fatto si può vedere, come è già noto da tempo, con la chinina nelle nefriti acute che talora accompagnano le infezioni gravi da malaria.

Recentemente in un malato cinquantenne che si trovava al 4° attacco di una terzana maligna, non diagnosticata e non curata, e che presentava urine scarse con albumina all'1 ½ per mille, cilindri ed emazie nel sedimento, l'albumina scomparve dalle urine dopo 2 giorni d'intensa cura con chinina (4-3 gm. *pro die*) sebbene avesse ancora, dopo iniziata la cura, due altri attacchi di terzana ed una febbre postaccessuale di 3 giorni.

Naturalmente nei casi di emoglobinuria da chinina nei malarici, la chinina non solo non curerà la nefrite, ma l'aggraverà.

È ugualmente noto che il mercurio guarisce le nefriti da sifilide. Ciò ho visto in questi giorni accadere in un mio malato che presentava una febbre intermittente sifilitica, un'epatite gommosa e sintomi di nefrite (albumina all'1.20 per mille, emazie e cilindri nel sedimento, urine scarse, lievi edemi): una cura d'iniezioni di sublimato corrosivo, 1 cgr. al giorno, portò rapido beneficio: fin dalla 3ª la febbre era scomparsa e l'albumina ridotta al 0.25 per mille, dopo pochi altri giorni a traccie.

Non tralascierò tuttavia di ricordare che nelle nefriti dei sifilitici talora è molto difficile giudicare se la nefrite è di natura sifilitica o no; nei sifilitici di vecchia data che hanno fatto già lunghe cure antisifilitiche, la cura specifica il più delle volte non porta alcun giovamento o nuoce. In tali malati forse sarebbe opportuno fare la prova di Wassermann prima d'iniziare la cura, e non farla se la prova è negativa: nel malato di cui sopra ho parlato, era stata positiva.

Ma anche nel caso di una reazione positiva, poichè questa sta ad indicare che l'ammalato è sifilitico, ma non dimostra la natura sifilitica dell'affezione renale, bisognerà sempre essere assai cauti e provare prudentemente la cura, ed arrestarsi a tempo se si vede esser dannosa.

Non insisterò, perchè è un fatto già noto, che il siero antidifterico è utile nella nefrite che accompagna la difterite.

Degli altri sieri, quali l'antistreptococcico, l'antimeningococcico, e l'antipneumococcico, non ho sufficiente esperienza per quel che riguarda la loro azione nelle nefriti dovute alle rispettive infezioni, dirò tuttavia che in qualche caso di eresipela con albuminuria mi sono giovato del siero antistreptococcico.

Disgraziatamente la lista dei rimedi specifici finisce qui: anzi l'efficacia di alcuni dei detti sieri non è molto grande. Che si farà nella maggior parte delle nefriti acute da infezione? Esse sono dovute, come si sa, allo streptococco, agli stafilococchi, al diplococco di Fraenkel, al bacillo dell'influenza, al bacillo di

Eberth, ad infezioni cioè per le quali non esistono nè rimedi specifici, nè un'efficace sieroterapia specifica.

Anche in queste, io credo, si può far qualche cosa di meglio che la semplice aspettazione con cura dietetica, come si fa dalla maggior parte dei medici.

In alcune, io credo, si debba tentare la vaccinazione alla Wright che ha dato resultati notevoli nelle infezioni puerperali da streptococco, in infezioni da stafilococchi e da diplococco.

Disgraziatamente non ho potuto sperimentare questo metodo di cura che in due casi, ma il resultato ottenuto è stato così notevole che sono incoraggiato a continuare in questa direzione.

In un caso si è trattato di una giovane di 22 anni primipara, che dopo un parto laborioso, era stata presa da febbre che s'iniziò con brivido e continuò ad andamento intermittente. Insieme alla febbre si manifestò una nefrite acuta emorragica (urine scarse, nerastre, con molt'albumina, emazie e cilindri): pochi giorni dopo si formarono 2 ascessi, uno della parete addominale, ed uno della mammella sinistra, che furono incisi e drenati convenientemente. Vidi la malata 18 giorni dall'inizio della malattia perchè nella notte precedente era stata colpita da un attacco convulsivo.

Per ragioni che qui non riferisco, sebbene l'urina in quel giorno fosse stata assai scarsa (470 cmc.), giudicai che si fosse trattato d'un attacco isterico: consigliai di continuare il regime e le cure fino allora seguite e pregai mi fosse inviato del pus preso da uno degli ascessi. Da questo il dott. Artom di Sant'Agnese isolò lo streptococco piogene ed uno stafilococco, e giudicando giustamente come più importante il 1°, preparò con esso il vaccino alla Wright, con le regole note. Quattro giorni dopo la malata riceveva l'iniezione di 1 cmc. di vaccino: nessuna reazione nè locale, nè generale: le urine che nei 4 giorni antecedenti avevano oscillato tra un minimo di 470 cmc. ed un massimo di 700 cmc., con albumina intorno al ½ per mille, e modico sedimento di emazie e cilindri, nelle 24 ore dopo la 1ª iniezione crebbero a 1050 cmc., 2 giorni dopo a 1250 cmc. diventando limpide e chiare, il 3° crebbero a 1500 cmc., l'albumina era fortemente diminuita: nello stesso tempo la secrezione delle cavità ascessuali che era abbondante e di cattivo odore, malgrado le frequenti medicature, diminuì di quantità e divenne inodore: la medicatura non fu più rinnovata per 5 giorni: le superfici granulanti presero un bell'aspetto, la temperatura che prima dell'iniezione era leggermente febbrile la sera, scese alla norma. Il volume delle urine andò gradatamente crescendo e l'albumina diminuendo: 5 giorni dalla 1ª fu fatta una 2ª iniezione di 1 cmc. di vaccino: anche questa volta nessuna reazione nè locale, nè generale; le urine continuarono a crescere, ed il 3° giorno dalla 2ª iniezione erano 2150 cmc., il 6° giorno l'albumina era scomparsa quasi del tutto, il 10° giorno non era più dimostrabile con gli ordinari reattivi (acido acetico e ferrocianuro di potassio, prova di Heller, reattivo di Esbach); il 12° giorno esaminai io stesso l'urina e la trovai priva di albumina; nel sedimento centrifugato qualche raro cilindro ialino. La poliuria persistette circa una settimana, poi anch'essa scomparve e le urine divennero per tutti i caratteri normali; nello stesso tempo le piaghe andavano cicatrizzando rapidamente.

Nel 2° caso si trattava di un uomo robusto di 39 anni, affetto da setticopioemia da stafilococco bianco. Al suo ingresso nell'ospedale presentava una nefrite acuta con pielite (urine scarse, con molt'albumina, emazie, cilindri, epiteli e numerosi leucociti nel sedimento), febbre alta, intermittente; le elevazioni di temperatura erano precedute da forte brivido: nel decorso dell'affezione si formò un ascesso prostatico e periprostatico che si vuotò spontaneamente nella vescica: nello stesso tempo si tumefecero e divennero calde e dolenti le articolazioni della spalla sinistra e del pugno destro.

Dall'urina fu coltivato lo stafilococco piogene albo e ne fu preparato il vaccino relativo, in modo che 1 cmc. di vaccino contenesse circa 59 milioni di germi. Due giorni dopo una prima iniezione di 1 cmc. l'infiammazione delle articolazioni, come per incanto, scomparve, le urine si fecero abbondanti e limpide, al 4° giorno non contenevano più albumina e nello stesso giorno cessava la febbre. Fu fatta 5 giorni dopo una seconda iniezione: lievissima reazione locale: la guarigione proseguì rapidissima e fu perfetta.

In questi due casi non fu studiato l'indice opsonico nè prima nè dopo le iniezioni, per la necessità di far presto e per il tempo richiesto dalla ricerca.

Questi risultati non possono meravigliarci, poichè già da molti sperimentatori sono stati segnalati i buoni effetti della vaccinazinne alla Wright in infezioni streptococciche e stafilococciche, non solo in quelle ad andamento subacuto o cronico, ma anche in talune acute, come nei casi d'infezione puerperale curati dal dottor Artom di S. Agnese, in uno dei quali vi era anche nefrite (1).

Pur non volendo trarre delle conclusioni troppo affrettate da due sole osservazioni, a me sembra poter dire che il risultato ottenuto c'incoraggia a seguire questo metodo che sarà applicabile, secondo ogni probabilità, con successo nelle nefriti da eresipela, da diplococco, in specie in quelle che seguono od accompagnano le tonsilliti. Nei casi di quest'ultima specie che mi sono capitati, non ho mancato di far colture dalle urine e dal muco faringeo per isolare il germe infettivo, ma non ho avuto resultati attendibili, forse perchè i malati erano venuti da me a malattia troppo avanzata.

Per controllare l'identità del germe si potrà usare anche la prova dell'indice opsonico.

In quanto al vaccino, sarà bene, sino a che è possibile, usare il vaccino autogeno, cioè ricavato dallo stesso malato; ma per alcuni come ad es. per il b. coli e per lo stafilococco piogene aureo si possono usare vaccini preparati in antecedenza (stock vaccine degli americani).

Anche nelle nefriti primitive cosidette a frigore sarà bene tentare la coltura delle urine e del muco faringeo, perchè il più delle volte sono precedute od accompagnate da un'angina che può passare inosservata.

Ugualmente in parecchi casi di nefrite emorragica ad andamento subacuto o cro-

(1) V. Artom di S. Agnese. *Di alcuni casi d'infezione puerperale streptococcica trattati col metodo di Wright.* Boll. della R. Accad. med. di Roma, anno XXXIV, pag. 405. Roma, 1909.

nico ho potuto accertarmi che la malattia era stata preceduta da un'angina, e che le successive esacerbazioni così frequenti e caratteristiche nel corso di tale affezione, erano precedute di poco od accompagnate da un lieve mal di gola, talora da un semplice arrossimento delle fauci e da una lieve elevazione della temperatura. Non dubito che anche in questi casi, così gravi per l'ostinatezza e per la nessuna efficacia dei rimedi abituali, si tratti d'un'infezione il più delle volte di origine tonsillare, e che il germe patogeno permanga nei reni e nel faringe, e che le esacerbazioni del processo nefritico siano legate a modificazioni della virulenza di questi germi o meglio dei poteri di difesa dell'organismo. In questi casi poter isolare il germe patogeno e praticare con esso la cura vaccinica è forse il mezzo di cura che ci potrà dare qualche successo. Disgraziatamente non ho potuto fino ad ora mettere in pratica questo mio proposito.

***

Di rimedi farmaceutici ho sperimentato in alcune nefriti emorragiche acute o subacute consecutive a tonsilliti, l'urotropina ma senza risultati notevoli, non ottenendo che un modico aumento della quantità delle urine ed una leggiera diminuzione del sangue; ero stato indotto ad usar l'urotropina perchè ha dato, a quel che pare, buoni resultati come mezzo preventivo della nefrite scarlattinosa.

Questo rimedio al contrario mi è riuscito utile in 2 casi di nefrite da influenza in nefritici cronici. In uno si trattava di una signora di età matura malata da più di un decennio di una leggiera nefrite cronica (urina abbondante, intorno ai 2 litri, p. s. 1010-12, albumina circa il ½ per mille, leucociti e scarsi cilindri nel sedimento): in occasione di un attacco tipico d'iufluenza con febbre alta, l'albumina salì al 4 per mille e le urine si ridussero a meno di un litro: persistendo questo stato, malgrado l'abbassamento della temperatura, somministrai 2 gr. di urotropina al giorno ed ottenni una rapida diminuzione dell'albumina fino al 0.40 con aumento del volume delle urine: la diminuzione dell'albumina era non solo relativa, ma anche assoluta.

Nell'altro caso si trattava di una signora ancor giovane, polisarcica, affetta da nefrite cronica con pielite, probabilmente da calcolosi: le urine contenevano abitualmente una piccola quantità di albumina; nel sedimento scarsi cilindri ed abbondanti leucociti: l'albuminuria scompariva col riposo. In occasione di un attacco acuto d'influenza l'albuminuria crebbe fino al 4 per mille con abbondanti cilindri, emazie e leucociti nel sedimento, malgrado il riposo assoluto e la dieta lattea. Due grammi di urotropina ridussero nel 1° giorno l'albumina all'1 per mille, nel 2° giorno a traccie debolissime, nel 3° l'albuminuria era scomparsa.

Anche in questo caso la rapidità del miglioramento fa credere che si dovesse all'urotropina: è dunque da tentarsi nelle nefriti da influenza.

In questi giorni ho usato l'urotropina in un malato di malattia di Weill; l'infermo che aveva febbre, ittero, dolori muscolari, urine con più del mezzo per mille

di albumina e cilindri, migliorò molto dopo soli 2 giorni di cura con 4 gr. *pro die* di urotropina, l'albumina scomparve fin dal 2° giorno di cura, i cilindri scomparvero più tardi, e così la febbre ed i dolori muscolari.

È dunque questo rimedio da tentarsi in alcune infezioni con nefrite, in specie in quelle date da bacilli del gruppo del b. coli, il quale, come si sa, è ucciso facilmente dall'urotropina.

***

Dirò infine poche parole su di una questione pratica, a parer mio, di molto interesse.

La maggior parte dei medici, almeno per quel che io vedo, nella cura delle nefriti acute da infezioni con febbre, ha un sacro orrore per il freddo, caricano gli ammalati febbricitanti di coperte, li avvolgono di lana, dànno loro bevande calde con la convinzione di facilitare così la funzione renale e con lo scopo di promuovere un benefico sudore.

Quanto sia errato questo modo di fare, contrario ai dati della fisiologia e condannato dall'esperienza clinica, è assai facile dimostrare.

Nelle nefriti acute da infezione con febbre si deve usare il freddo e l'idroterapia fredda e le bevande fredde.

Io non ho la pretesa di dire cosa nuova, perchè tutto questo è stato detto già bene da altri, ma credo utile ripeterlo.

Il Senator, ad es., parlando della cura della nefrite acuta da infezione consiglia i bagni tiepidi, freschi, ed anche freddi per il benefico influsso da essi esercitato sulla circolazione generale ed in specie del rene, ed aggiunge che quando i bagni sono indicati nelle malattie d'infezione non bisogna astenersene per paura del raffreddamento e della minacciante nefrite, ma solo evitare i raffreddamenti estremi.

Io mi associo completamente a questo modo di vedere per la convinzione acquistata in seguito ad una larga esperienza.

L' idroterapia fredda non solo non è controindicata nelle nefriti da infezione con febbre, ma trova una formale indicazione, e porta beneficî rapidi e sicuri quali fino ad ora non si osservano che per le cure specifiche (rimedi specifici, vaccini) nei pochi casi nei quali questo è possibile, come in quelli ricordati da me.

Che debba essere così si può asserire *a priori* per ragioni teoriche.

La temperatura elevata nuoce alla nutrizione degli organi, dei reni in specie (si parla di un'albuminuria febbrile): l'alta temperatura febbrile porta aumento dei battiti cardiaci, indebolimento delle contrazioni cardiache, abbassamento della pressione arteriosa, diminuzione della velocità della corrente sanguigna nei reni, diminuzione dell'urina, concentrazione dei materiali tossici nei reni, e perciò maggiori danni ai reni stessi. Il riscaldamento della pelle favorisce la congestione dei reni, perchè i reni si comportano per la loro innervazione vasomotoria come la pelle: lo scarso sudore provocato diminuisce ancora la quantità delle urine, e

non è beneficio sufficiente, perchè la quantità di principî tossici con esso eliminati, è, come si sa, assai piccola.

Tralascio di parlare del malessere, dell'agitazione, dei sintomi nervosi gravi che accompagnano le alte temperature, del vomito, della repugnanza per le bevande e per il cibo che aggravano lo stato del malato.

In queste condizioni l'uso degli antitermici chimici è formalmente controindicato: con essi si aggiunge nuova cagione d'intossicazione, si accresce il lavorìo del rene, si deprime l'attività cardiaca, si abbassa la pressione arteriosa, si diminuisce ancor più la secrezione urinaria già scarsa per le ragioni sopra dette, e per il sudore che si provoca.

In tutti i casi nei quali ho visto usare gli antitermici chimici, ho sempre visto aggravarsi le condizioni renali.

Ben diversa è l'azione del freddo ed in ispecie dell'idroterapia fredda; se l'azione di questa sulla pelle non è eccessiva, essa provoca contrazione vasale, aumento della pressione arteriosa, rallentamento del polso; nei reni stessi, come fin dal 1873 ha dimostrato il Müller, contrazione delle arterie, che insieme all'aumento generale della pressione arteriosa ha per effetto una maggiore celerità della corrente sanguigna nei reni ed un aumento della secrezione urinaria. In altre parole, il raffreddamento della pelle diminuisce la congestione dei reni, aumenta la quantità dell'urina.

Per l'abbassamento della temperatura febbrile migliorano le funzioni del sistema nervoso, e lo stato subbiettivo del paziente; il malato diviene capace di tollerare le bevande ed il cibo; diminuisce lo stato d'intossicazione e, secondo mio avviso, crescono i suoi poteri di difesa contro l'infezione.

È vero che questo ultimo fatto, per quel che so, non è stato ancora dimostrato, tanto meno si può dire per qual meccanismo avvenga, tuttavia a me sembra non poterne dubitare. Credo varrebbe la pena di tentarne una dimostrazione, e a tale scopo mi propongo d'indagare le modificazioni che l'idroterapia fredda potrà portare sull'indice opsonico, sul potere battericida, antitossico, agglutinante del siero dei malati trattati. Intanto posso dire che in malati di febbre tifoide venuti in cura a malattia inoltrata ed in gravissimo stato, nei quali il potere agglutinante del siero era nullo o debolissimo, più volte dopo 2-3 giorni di cura col bagno freddo, insieme al miglioramento dello stato generale, ho visto comparire o crescere il potere agglutinante del siero.

So che il fenomeno dell'agglutinazione non procede sempre di pari passo con gli altri fenomeni di difesa, ma non di meno credo possa esserne di solito un indice.

Ma tralasciando per un momento tale questione generale, e tornando alla cura delle nefriti da infezione con febbre, dirò che l'esperienza clinica è in perfetto accordo con le ragioni teoriche sopra esposte.

Nei malati di febbre tifoide, ad esempio, che molto spesso presentano albuminuria, si vede di regola questa scomparire dopo 2-3 giorni di cura col bagno freddo; ho fatto questa osservazione centinaia di volte; e l'hanno fatta al pari di me quelli che hanno esperienza della cura del tifo col bagno freddo.

Nei casi poi di nefrotifo, cioè in quelli nei quali la febbre tifoide s'inizia con una nefrite acuta, l'azione del bagno freddo è ugualmente benefica sui sintomi generali dell'infezione e su quelli della nefrite; questo io posso assicurare in seguito ad una larga esperienza.

Non riferirò tutti i casi occorsimi, ma soltanto di alcuni. Nel 1907 ebbi in cura nel mio padiglione al « Policlinico » cinque casi di nefrotifo; in tutti, al loro ingresso nell'ospedale, le urine erano scarse, emorragiche, contenevano notevole quantità di albumina, cilindri, emazie, epiteli nel sedimento; in tutti fu istituito il solito trattamento, cioè bagno a 24° ogni 3 ore, se la temperatura rettale era di 39° o più, durata del bagno 15-20 minuti; se le temperature erano particolarmente alte e persistenti il bagno era fatto a 20°. In tutti con questa cura si vide migliorare lo stato generale, aumentare le urine, diminuire il sangue e l'albumina, in tutti la nefrite andò a guarigione, e tutti guarirono del tifo meno uno che morì di enterorragia sul finire della febbre, quando già da qualche giorno era cessata l'albuminuria; si trattava di un individuo alcoolico, polisarcico e sifilitico.

Altri casi, ed interessanti, sono stati da me visti nell'esercizio privato; tra questi ricorderò quello che riguarda un collega, il prof. Pende che, ammalatosi di nefrotifo nell'ospedale di San Giovanni, con urine scarse, fortemente emorragiche ed albuminose, e con cilindri, dalle quali fu coltivato in coltura pura il bacillo di Eberth, guarì rapidamente del tifo e della nefrite che duravano da parecchi giorni, quando iniziò la cura con i bagni freddi. Un altro caso particolarmente istruttivo fu da me osservato insieme al prof. Piero Chiarini, ora primario nell'ospedale di Santo Spirito. Si trattava di una giovane signora, sgravatasi da poco, che io vidi nel 2° settenario di una febbre tifoide accompagnata da nefrite gravissima; le urine delle 24 ore erano poco più di ½ litro, con albumina all'11 ‰, ed abbondante sedimento di cilindri; di più v'era ritenzione di urina; le temperature oscillavano tra 39°.5 e 40°. Il solito trattamento col bagno freddo al di fuori di ogni altra cura portò un miglioramento meraviglioso; fin dal primo giorno di cura cessò l'iscuria, crebbe la quantità delle urine, diminuì l'albumina; il quarto giorno la malata emetteva 4 litri di urina con traccie di albumina. La guarigione fu regolare.

In un caso veduto recentemente da me col dott. Cenci si trattava di una giovinetta in 10ª giornata di una grave febbre tifoide: stato generale pessimo, temperatura elevata, adinamia, polso frequente e piccolo, vomito incessante, albuminuria all'1 ½ per mille, urine scarse con cilindri nel sedimento. Dopo 2 giorni di cura con il bagno freddo, l'albumina era ridotta a traccie, il volume dell'urina normale; lo stato generale notevolmente migliorato, il vomito cessato, cessato il delirio.

Disgraziatamente un'enterorragia più tardi costrinse ad interrompere la cura idroterapica, l'albumina ed i cilindri tornarono nelle urine: più tardi una perforazione intestinale uccise la malata, malgrado un rapido intervento chirurgico.

Questi risultati nel nefrotifo s'accordano con quanto dicono, nel loro bel trattato sulla cura della febbre tifoide col bagno freddo, Tripier e Bouveret, e non si accordano con i consigli di prudenza eccessiva del Klemperer.

Anche un'albuminuria preesistente alla febbre tifoide non controindica la cura: valgano alcuni esempi. Una ragazza malata da due anni di una nefrite postscar-

lattinosa con albuminuria intorno al 2 per mille ed urine poco più di 1 litro nelle 24 ore, fu colpita da febbre tifoide di media gravezza, ma di notevole durata: nell'ospedale fu sottoposta al trattamento dei bagni generali a 26°-24° ogni 3 ore se la temperatura rettale raggiungeva il 39°: la malata guarì, e la nefrite, che durante i primi giorni della febbre tifoide era peggiorata, al suo egresso dall'ospedale era migliorata in confronto allo stato precedente la febbre tifoide.

Una signorina affetta da nefrite cronicissima consecutiva a scarlattina sofferta nell'infanzia, con urine abbondanti ed albumina circa il ½ per mille, ammalatasi di febbre tifoide, quando fu da me vista col dott. Angeloni presentava temperature elevate e sintomi nervosi imponenti: curata col bagno freddo guarì regolarmente, e guarita, non presentava che traccie minime di albumina nelle urine: ora sta bene ed è madre di due figli.

L'azione benefica dell'idroterapia fredda non è speciale per la febbre tifoide (nè si comprenderebbe perchè dovesse essere così), ma l'ho osservata in qualsiasi genere di nefrite acuta da infezione con febbre io l'abbia usata.

Così l'ho vista utile nelle nefriti acute da diplococco. Valgano alcuni esempi. Una donna di 23 anni viene all'ospedale al 3° giorno di una polmonite lobare con nefrite acuta emorragica (urine scarse col 3 per mille di albumina, emazie e cilindri): un giorno dopo la cura con bagni a 26° ogni 6 ore l'albuminuria era all'1 per mille, la quantità dell'urina in 24 ore circa 1 litro; in altri 5-6 giorni la nefrite e la polmonite guarirono.

Un uomo cinquantenne, alcoolico, polisarcico, fu da me visto in consulto: era malato da 4-5 giorni con febbre alta, nefrite acuta, sintomi incerti di congestione polmonare a sinistra: il suo stato era grave, la temperatura intorno i 40°, il polso 120-130, ambascia, agitazione, delirio; le urine scarsissime. Lo trovai tenuto al caldo sotto coperte di lana! Una cura con borse di ghiaccio ed impacchi freddi portò un rapido miglioramento: le urine divennero più abbondanti, meno albuminose, il delirio cessò, il polso si fece migliore: più tardi si svolse una polmonite a destra, che guarì regolarmente.

Anche una nefrite precedente la polmonite non controindica il trattamento. Un bambino di 10 anni, gracile, convalescente di orecchioni e malato di nefrite da orecchioni, con urine scarse, albumina dal 2-3 per mille, lievi edemi, è preso da una polmonite lobare con febbre alta (40°-41°), agitazione, delirio: l'albuminuria peggiora (circa al 4 per mille). S'istituisce il solito trattamento: bagno generale a 26°-24° ogni 6 ore (nella polmonite uso generalmente un numero di bagni minore che nella tifoide): la polmonite decorre grave, ma regolare: lo stato generale migliora, le urine si fanno più abbondanti e l'albumina scende progressivamente al 3, 2 ½, 2, 1 per mille: la polmonite dura 7 giorni; in una quindicina guarisce anche la nefrite.

Lo stesso buon risultato si può osservare nelle nefriti acute da tonsillite: in queste è più raro di dover fare molti bagni, atteso che la febbre dura poco, ma lo stesso beneficio sull'andamento della nefrite si osserva dal bagno freddo o fresco. Valga quest'esempio. Una sera è portato all'ospedale un ragazzo di 17 anni malato di tonsillite con febbre e nefrite acuta emorragica: il ragazzo nella giornata aveva avuto due attacchi di convulsioni, durante i quali si era morsicata la lingua:

dopo gli attacchi era rimasto in uno stato soporoso. Le urine erano scarse, emorragiche, fortemente albuminose, la temperatura rettale era di 39.6. Fu fatto un salasso al braccio di 350 c.c. poi fu messo per 20 minuti in un bagno generale a 26°: la temperatura si abbassò e non si rialzò più, il sopore scomparve, le urine il giorno dopo erano poco meno di 1 litro, meno sanguigne e meno albuminose; la guarigione si fece regolarmente in circa 20 giorni.

Perfino in un caso disgraziato di setticoemia di origine sconosciuta, in una bambina di 4 anni, terminatasi con endocardite mortale, e nel quale all'inizio si era manifestata una nefrite acuta, dei bagni freschi portarono una notevole miglioria nella funzione renale.

Non ho avuto ancora occasione di curare coi bagni freddi le nefriti acute da morbillo e da scarlattina con febbre, ma sono certo che saranno in questi casi ugualmente utili, come li ho visti utili in queste malattie non accompagnate da nefrite.

Pur troppo ho veduto dei malati di morbillo con nefrite acuta e febbre alta, curati con il caldo e le coperte, e li ho veduti ridotti ad un punto che non v'era più speranza per alcun trattamento!

Non ho esperienza dell'idroterapia fredda sulle nefriti acute afebbrili: qui la cosa è differente: altro è raffreddare un febbricitante, altro raffreddare un individuo la cui temperatura è normale: nel primo caso l'idroterapia fredda tende a riportare il malato alle condizioni normali (almeno per quel che riguarda la temperatura del corpo, e gli effetti dell'elevata temperatura sull'organismo); nel secondo lo pone in condizioni anormali. Questa profonda differenza non è compresa da coloro che hanno paura dell'acqua fredda nei nefritici febbricitanti!

Tuttavia io credo che delle applicazioni locali di freddo, ad es. delle borse di ghiaccio sulle regioni renali, debbono essere utili nelle nefriti acute, anche afebbrili, con grave congestione dei reni: non ho però esperienza in proposito.

Per quel che riguarda la tecnica della cura dirò poche parole.

L'alimentazione dovrà essere, come è noto, assai scarsa, limitata a poco latte e ad acqua zuccherata: si daranno abbondanti bevande indifferenti, fredde, dei pezzi di ghiaccio.

Si applicherà una borsa di ghiaccio sul capo, se il polso è frequente anche sulla regione cardiaca. In quanto alle pratiche idroterapiche io dò la preferenza al bagno generale; solo in casi speciali ad es. in individui estremamente grassi, od in casi di grave debolezza del cuore, uso il lenzuolo freddo: anche l'età avanzata non è una controindicazione assoluta: è questione di misura. Per la temperatura del bagno mi regolo secondo la temperatura del malato: più questa è elevata, più resistente è al raffreddamento, più bassa deve essere in genere la temperatura del bagno. Nei casi ordinari da 24° a 20° nella febbre tifoide; da 26° a 24° nella polmonite: quasi mai sotto i 20°, quasi mai sopra i 28°. Per il numero dei bagni fino ad 8 nelle 24 ore nella febbre tifoide, nella polmonite di rado più di 4.

Bisogna non aver paura della bassa temperatura del bagno e ricordarsi che spesso è meglio tollerato e quasi sempre più utile, un bagno più freddo e più breve, che più caldo e più lungo. Così in una ragazza malata di nefrotifo era meglio tollerato e più utile un bagno a 18° per 12-15 minuti che uno a 24° per 20.

In qualche caso la temperatura del bagno può essere anche più bassa, senza danno, anzi con vantaggio del malato. Ricorderò un caso.

Fui chiamato di notte a vedere un malato di 53 anni, bevitore, del peso di più che un quintale, il quale era malato di reumatismo articolare acuto da 15 giorni. In quel giorno la temperatura era salita, malgrado forti dosi di salicilato di sodio e di antipirina, in 10 ore da 40° a 42°.6 (rettale): il malato da 5 ore era in coma, le urine, scarse, contenevano più del ½ per mille di albumina. Nel mentre si preparava un bagno, feci avvolgere in lenzuoli bagnati d'acqua gelata il malato che trovai avvolto nella lana, poi l'immersi in un bagno generale a 15° (tale presso a poco è la temperatura dell'acqua Marcia a presa diretta) e ve lo tenni per 30 minuti: la temperatura rettale, che all'uscita del bagno era di 39°.6 (3 gradi di meno dell'iniziale) continuò a scendere, e 2 ore dopo il bagno era di 36°.9: 7 ore dopo era di 37°.4 e non crebbe più: il malato poco dopo uscito dal bagno aprì gli occhi, parlò, poi cadde in un sonno ristoratore, dal quale si risvegliò guarito.

Le urine esaminate il giorno dopo non contenevano che traccie debolissime di albumina! la guarigione fu rapida e completa.

Tali risultati non hanno nulla di straordinario e possono essere ottenuti da tutti quelli che sappiano spogliarsi del pregiudizio che il freddo faccia male ai reni, anche quando c'è la febbre.

E così molte sofferenze potranno essere alleviate, alcune vite salvate con l'acqua fresca, in attesa che i progressi della medicina trovino per ogni infezione il trattamento specifico.

Conclusioni.

1° Nelle nefriti da infezione si deve curare l'infezione con la cura specifica (se c'è), senza curarsi troppo dell'influenza ch'essa cura per sè può esercitare sui reni.

2° Nelle nefriti da streptococchi e da stafilococchi è da tentarsi la vaccinazione alla Wright.

3° La stessa cura potrà forse essere utile nelle nefriti da diplococco ed in altre nefriti batteriche.

4° Nelle nefriti acute con febbre non si devono usare gli antitermici chimici, nè si deve lasciar il malato con la sua febbre, e tanto meno si deve riscaldarlo, con l'intenzione di promuovere il sudore; ma si deve usare risolutamente l'idroterapia fredda, graduandone l'azione secondo l'altezza della temperatura febbrile.

Roma, 25 settembre 1909.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. BACCELLI

Sezione per le malattie della nutrizione
Prof. Vittorio Ascoli

Il ricambio del calcio, del magnesio e dell'acido fosforico
nell'uomo sano e nel gottoso

per il dott. PUBLIO CIUFFINI, assistente.

I diversi principî minerali non hanno tutti la stessa importanza per l'organismo, come pure questa varia a seconda dell'età: sono difatti più necessari al bambino, in cui, in ispecie per la formazione delle ossa, è maggiore l'utilità della calce e del magnesio. Queste terre sono esuberantemente fornite allo stato di fosfati e di carbonati dagli alimenti vegetali ed animali. Delle varie sostanze minerali noi limiteremo il nostro studio al calcio ed al magnesio, non tralasciando un rapido sguardo all'acido fosforico, con il quale essi sono in gran parte combinati, senza per altro aver la pretesa di passare in rassegna tutta la ricca letteratura che esiste in proposito.

Cominceremo dal fosforo. Di questo non tutto è introdotto allo stato di puro sale (fosfato di calce e di potassio delle ossa, della carne, dei cibi vegetali); una certa quantità si trova in combinazione organica come parte elementare della nucleoalbumina (vitellina del tuorlo d'uovo, caseina del latte, nucleoalbumina dei nuclei cellulari), della lecitina (specialmente nel sistema nervoso) e delle jecorine (specialmente nel fegato).

Quantitativamente la combinazione organica di $P_2 O_5$ è di gran lunga inferiore a quella inorganica. L'assorbimento dei suoi sali si compie molto differentemente; per es., con una alimentazione povera di calce, come è la carne, il $P_2 O_5$ viene assorbito fino alle più piccole quantità (Bischoff, Politis). Per ossidazione del fosforo le suddette sostanze possono formare l'acido fosforico, che poi si ritrova nell'urina nella duplice forma di fosfati alcalini, in maggioranza di sodio, e di fosfati terrosi, in prevalenza di calcio. L'acido

fosforico dell'urina ha una duplice origine: da una parte proviene dalla scomposizione delle sostanze fosforate dei tessuti che compongono l'organismo, dall'altra deriva, come osservammo, dai comuni alimenti. Non tutta questa parte viene assorbita dall'intestino: specialmente i fosfati di calcio e di magnesio sono emessi colle feci. Nella pura alimentazione carnea le feci sono povere di P_2O_5: Hagentorn nella nutrizione mista trovò che l'80 per cento si eliminavano colle urine e il 20 per cento colle feci; secondo Haxthausen la proporzione eliminata colle feci sarebbe un sesto di quella emessa colle urine.

Rem-Picci trovò, al contrario, in un individuo normale che la proporzione tra l'acido fosforico delle feci e quello delle urine era di 1: 1.5.

La quantità dell'acido fosforico, che giornalmente si emette, oscilla tra un minimo di gm. 2.5 ed un massimo di gm. 3.5: i fosfati terrosi rappresentano circa la metà della somma dei fosfati. Questo rapporto di 1:2 tra i fosfati terrosi e gli alcalini si chiama *formula normale dei fosfati*. In generale si può dire che le oscillazioni in più od in meno del P_2O_5 dell'urina corrispondono alle oscillazioni dell'azoto. Nel regime misto alimentare per ogni grammo di fosforo si trovano nell'urina gm. 17.45 di azoto: questa proporzione $\frac{P_2O_5}{N}$ costituisce il *valore relativo* della eliminazione di acido fosforico. Secondo A. Ott l'influenza della alimentazione si manifesta in maniera assai evidente nella curva giornaliera della eliminazione della somma dei fosfati, i quali aumentano fino a raggiungere il massimo nelle ore, che succedono al pasto principale, diminuiscono gradatamente nelle ore della notte, fino a raggiungere il minimo nelle ore, che immediatamente precedono il pranzo.

Durante l'inanizione l'emissione del fosforo aumenta rispetto a quella dell'azoto in modo molto notevole. In tali casi, osserva il Luciani, si può pensare ad un consumo del tessuto osseo, di cui si ha una riprova nel contemporaneo aumento nell'urina del calcio e del magnesio.

Nella cattiva alimentazione tanto l'azoto che il P_2O_5 eliminato diminuiscono, ma in modo proporzionale: quindi il loro rapporto non si modifica; così pure nelle anemie croniche il rapporto tra azoto e fosforo è presso a poco invariato. I malati invece con progressive anemie hanno una enorme eliminazione di acido fosforico, probabilmente, osserva Noorden, per distruzione di un tessuto molto ricco di fosforo: le ossa. Non si hanno nel carcinoma modificazioni nel rapporto $N:P_2O_5$. Nel diabete si elimina per le urine una maggior quantità di acido fosforico. Molto controverse sono le opinioni dei vari autori circa il comportamento dei fosfati nelle malattie febbrili. La maggior parte ritiene che si produca una diminuzione assoluta

dei fosfati nelle malattie febbrili acute; ed il Primavera, per il primo, diede alla maniera di comportarsi dell'eliminazione dei fosfati in quelle un significato prognostico.

Edlefsen però non trovò diminuzione di fosfati in molti polmonitici, nè Robin nel vaiuolo, nè Grimm nella meningite cerebro-spinale. La deficiente eliminazione di fosfati nel periodo acuto della malattia potrebbe dipendere o, come vogliono Noorden e Vogel, dalla diminuita alimentazione, o perchè, come vuole Fleischer, i reni malati difficilmente si lasciano attraversare dai fosfati, od infine perchè questi, secondo Edlefsen, servono alla produzione di leucociti, i quali, in generale, aumentano nelle malattie febbrili. Rosenstein in un caso di quartana trovò una diminuzione di fosfati durante la febbre. Gee, in due casi di terzana, trovò l'acido fosforico diminuito al principio, ridotto ad un minimo nell'acme, risalito nel declinare, e superante 2-3 volte la quantità normale appena è finito l'accesso. Il Freund trovò una diminuzione di fosforo durante la febbre malarica fino alla totale scomparsa dalle urine.

Rem-Picci e Bernasconi riscontrarono che spesso nella infezione malarica febbrile l'eliminazione dell'acido fosforico, considerata complessivamente nelle 24 ore, è aumentata in paragone del normale, ma che appena la temperatura del corpo si innalza al di sopra della media fisiologica avviene sempre una notevole diminuzione dei fosfati delle urine, indipendentemente dalla alimentazione, mentre la quantità dell'urina è in generale fortemente aumentata: alla diminuzione febbrile del P_2O_5 segue in regola una maggiore eliminazione anche in senso assoluto.

Berthollet e Scudamore trovarono in aumento l'acido fosforico nella gotta.

Stocvis di poi lo trovò al principio dell' accesso considerevolmente diminuito per aumentare in seguito e tornare da ultimo a diminuire, a partire dal quarto giorno. I fosfati terrosi sono molto più diminuiti che gli alcalini.

Bouchard in 24 casi trovò nella gotta cronica e nei periodi interparossistici soltanto diminuzione negli stati di cattiva nutrizione, o di speciali complicanze, in altri casi la cifra dei fosfati era o normale, o alquanto più alta.

Ebstein, infine, nella gotta cronica riscontrò normale il rapporto tra l'azoto ed il fosforo: la proporzione tra i fosfati terrosi e gli alcalini di 1:1.7 — 1:4.1.

Nei casi di nefrite Fleischer notò che l'eliminazione di acido fosforico era molto scarsa, sia che l'urea si eliminasse in quantità normale, sia che fosse molto diminuita; da ciò concluse che il rene malato difficilmente è permeabile ai sali fosforati, accumulandosi questi nell'organismo. Conse-

guenza questa ultima, che solo potrebbe verificarsi, se, come giustamente osserva il Noorden, si potesse escludere che colle feci non si elimina più acido fosforico della norma.

Nella meningite l'eliminazione dell'acido fosforico, anzichè diminuita, è aumentata.

Secondo il Primavera poi, la scomparsa quasi completa dei fosfati terrosi, associata a discreta albuminuria, nel corso del reumatismo articolare acuto depone per l'insorgenza di una pericardite.

Esiste inoltre una forma in cui l'eliminazione dei fosfati terrosi può salire a 12-20 grammi: diabete fosfatico di Teissier. Essenzialmente diversa dal diabete fosfatico è la fosfaturia, in cui si può avere o normale, o al di sotto del normale la quantità dell'acido fosforico.

La fosfaturia, che secondo Peyer consiste in una nevrosi secretoria del rene, nel maggior numero dei casi è caratterizzata dalla emissione di urine torbide fin dalla minzione, con un ricco deposito, costituito in gran parte di fosfati terrosi. Reale pensa che in tali casi, più che una nevrosi renale, si debba invocare una alterazione del chimismo organico, che porta all'emissione di urine pochissimo acide, od anche neutre. Si parlò di aumento di fosfati inoltre nel rachitismo e nella osteomalacia, con inversione della formula, nella leucemia acuta, nell'epilessia, nell'isterismo, con inversione pure della formula normale, nel reumatismo articolare cronico, in varie psicopatie, nella costipazione ventrale, dopo somministrazione di preparati fosforati. Si notò invece una diminuzione nell'eliminazione del fosforo totale in molte malattie nervose a base anatomica (Vanni e Pons, Mendel, ecc.), nelle clorosi, nelle diarree, per somministrazione di stricnina. Frerichs constatò l'assenza completa di fosfati in un caso di atrofia giallo-acuta del fegato.

Nella convalescenza la quantità di $P_2 O_5$ eliminata può raggiungere valori anche al di sopra della norma.

Il calcio trovasi negli alimenti vegetali ed animali, sia in combinazione organica, sia, come già dicemmo, unito all'acido fosforico, ossalico e carbonico. Nei primi è contenuta una maggiore quantità di calcio: questo può riscontrarsi in proporzione discreta anche in certe acque potabili. Sono certamente assorbiti dall'intestino il calcio ed il magnesio in qualunque delle due forme si trovino negli alimenti, come dimostra il loro aumento nelle urine dopo somministrazione di acido fosforico e terre.

Nutrendo giovani animali con alimenti poveri di calce, si induce una tale scarsità di sali di calcio nelle ossa, che diventano molto fragili, ed anzi in tale maniera, secondo alcuni, sarebbe possibile riprodurre tutto il quadro

della rachitide. È certo che negli adulti si introduce cogli alimenti più calce di quella che sarebbe necessaria per mantenerne l'equilibrio. Non tutto l'eccesso di calce viene però assorbito durante un regime misto ed in ispecie se ne è molto ricco: una parte del calcio delle feci proviene direttamente dagli alimenti; l'altra parte, dopo essere stata assorbita ed aver circolato per l'organismo, viene escreta dalle pareti intestinali. Fatto questo comprovato dalla calce contenuta nelle feci anche durante il digiuno e perchè nelle feci di un cane, nutrito solo con carne, si trova più calce di quella ingerita coll'alimento: escrezione questa che aumenta, ma di poco, durante il regime alimentare, anche se contiene molti sali di calcio. L'intestino è il luogo ove avviene in preponderanza l'escrezione della calce: i reni hanno una parte puramente secondaria nella sua eliminazione, la quale aumenta nelle urine molto moderatamente, anche con un regime ricco di sali calcici. Il che fa ritenere che la maggior parte del calcio non è assorbita ed è direttamente eliminata colle feci.

Nelle urine degli adulti, con una nutrizione media mista, si trova di O Ca circa gm. 0.15-0.35. Secondo il Neubauer l'eliminazione di O Ca per le urine sarebbe un poco minore: circa 0.17-0.20 gm., il Noorden oscilla tra 0.15-0.30gm., il Senator tra 0.20-035 gm. nelle 24 ore. Però questa quantità non rappresenta che il 6-10 per cento della calce introdotta: tutto il restante si riscontra nelle feci. Nell'urina il calcio si trova sotto forma di fosfato mono, bi e tricalcico. Secondo il Rey, il crasso rappresenta il luogo principale di scarico del calcio, lo stomaco ed il tenue avrebbero un'importanza puramente secondaria, poichè il primo ne eliminerebbe il 20-30 per cento della quantità impiegata.

Spadaro, che studiò le conseguenze di una dieta ipo ed ipercalcica, riscontrò per effetto della prima una cromatolisi con vacuolizzazione e ingrandimento degli elementi nervosi del cervello e per effetto della seconda un addensamento, con impiccolimento dei medesimi. Inoltre il calcio avrebbe una influenza sulla quantità circolante dei leucociti. Lo Stefani riscontrò aumento della calce eliminata in tutte le forme mentali, indipendentemente dalla loro natura. Il Mairet trovò aumento nella eliminazione dei fosfati terrosi in seguito a lavoro mentale, e ritenne che il cervello, durante la fatica, assumesse fosfati alcalini, eliminando i terrosi. Zülzer trovò aumentata la calce nella tabe dorsale; Lepine in un caso di tumore cerebrale; gli stessi fatti riscontrò Toralbo in alcune malattie nervose ed in ispecie nella corea; Fürbringer in un caso di mielite trasversa; il Marro nella lipemania; il Turner trovò sempre diminuzione della calce delle urine in casi di demenza paralitica: la stessa diminuzione dei fosfati terrosi fu riscontrata da Audenino e Bonelli

nelle urine di epilettici, di pazzi morali, di delinquenti nati. Schetelig crede inverosimile un aumento dei fosfati terrosi e della calce nelle malattie del sistema nervoso: egli vide che la calce dell'urina diminuiva considerevolmente nel digiuno. Al contrario Cetti durante il digiuno mostrava nell'urina una eliminazione molto abbondante di ossido di calcio, più che a nutrizione completa, e poichè l'ossido di magnesio accompagnava l'O Ca nella stessa proporzione in cui si rinvenne nelle ossa, si può pensare che l'aumento di calce provenga appunto dalle ossa. Sadowen ebbe gli stessi risultati durante il digiuno. Nella iponutrizione la maggior parte degli AA. riscontrarono valori molto alti nella eliminazione del calcio: così Beneke in tutti gli stati di debolezza, indipendentemente dall'alimentazione e dalla malattia, trovò nell'urina grandi quantità di fosfati terrosi: 2-4 grammi. Donné notò che le urine delle gravide contengono una minore quantità di calcio, e per quanto Lehmann abbia osservato che ciò non si verificava sempre, i dati di Donné ebbero in seguito autorevole conferma. Nel diabete si ha una forte eliminazione di calcio per le urine: Toralbo trovò un massimo di gm. 2.58 di ossido di calcio. Nella rachitide e nella osteomalacia si hanno dati discordi, per quanto nella prima si sia trovata il più delle volte una diminuzione della quantità normale, e nella seconda la maggior parte degli AA. abbiano riscontrato un aumento nell'eliminazione del calcio per le urine.

Pochi dati sicuri si hanno sulla eliminazione del calcio durante la piressia. Non esiste accordo neppure per quanto riguarda la tubercolosi polmonare, in cui Senator parla di aumento della eliminazione della calce, anche con scarso vitto e con diarrea, mentre Schetelig ritiene l'opposto. Secondo Reale si ha un aumento del calcio nelle urine di aneurismatici. Nella polmonite si ha diminuzione di calcio nelle urine: aumento fu notato da Hoppe-Seyler nell'artrocace, come pure nella pseudo-artrosi e nei tumori bianchi da Soborow.

In un suo lavoro il Pierallini riprende lo studio dell'eliminazione della calce e della magnesia in alcune forme cliniche, tenendo molto opportunamente conto non solo della calce delle urine, ma anche della dieta, e della eliminazione colle feci. Egli potè tra l'altro stabilire che durante una infezione tifosa i fosfati terrosi totali in generale, e il fosfato di calce in particolare, si trovano notevolmente diminuiti nelle urine: col migliorare delle condizioni dell'intestino la deficienza tende gradualmente a scomparire: lo stesso effetto si ha dall'uso di un narcotico quale è la morfina. L'aspirina aumenta la calce delle urine, aumento che l'A. fa dipendere dalla presenza dell'acido acetico in quel composto. Nel morbo di Basedow e di Erb-Goldflam i fosfati terrosi e la calce delle urine si mostrarono normali. Nelle malattie funzionali del

sistema nervoso il Pierallini vide prevalere la tendenza all'aumento della calce nelle urine, come già notarono precedenti osservatori: la stessa differenza in più permane in due casi di tumore cerebrale, in un caso di meningite tubercolare basilare ed è molto notevole in due casi di tabe dorsale, in cui raggiunge un massimo di gm. 0.840, in un caso di sclerosi laterale amiotrofica, in una emorragia cerebrale (postumi), in una mielite trasversa. Nel sano l'A. notò che l'ossido di calcio è rappresentato sempre nelle urine da una cifra costante, gm. 0.25-0.30, qualunque sia l'alimentazione.

Le analisi del calcio dell'urina durante la convalescenza rivelano che questo si elimina in quantità molto considerevole (Schetelig e Hoppe-Seyler).

La magnesia è contenuta negli alimenti in minor quantità della calce, e di essa è così grande la quantità eliminata colle urine, sotto forma di fosfato di magnesio, e così piccola, relativamente, quella eliminata colle feci, che deve certamente assorbirsi in grado molto notevole. In queste, come già dicemmo per la calce, non soltanto si trova la magnesia degli alimenti, sfuggita cioè all'assorbimento, ma anche una certa quantità di quella che era passata in circolo (Voit).

L'assunzione di sostanze acide od alcaline non modificano la sua eliminazione dalla via dei reni. In un individuo in condizioni fisiologiche, con un'alimentazione mista, si trovano circa gm. 0.22 di O Mg secondo il Neubauer: secondo il Noorden le medie oscillano tra 0.20-0.30 gm. di ossido di magnesio nelle urine di 24 ore. Molto meno studiata del calcio è l'eliminazione del magnesio nelle varie affezioni morbose: si può però ritenere in generale che il suo modo di comportarsi molto si avvicini al calcio, così per esempio il Perelli, citato da Reale, avrebbe riscontrato nella tisi polmonare. Secondo quest'ultimo autore l'aumento più considerevole del fosfato di magnesio si avrebbe nell'atrofia muscolare progressiva, il che trova appunto una spiegazione nella ricchezza di magnesio del tessuto muscolare.

***

Vedemmo già come non esistesse un completo accordo fra i varî sperimentatori per ciò che riguarda l'eliminazione dell'acido fosforico nella gotta, che alcuni trovarono sempre in aumento, mentre altri lo trovarono diminuito al principio dell'accesso ed alla fine, specie la parte combinata alle terre. Altri non ebbe risultati costanti, in dipendenza sopra tutto collo stato della nutrizione, o colla presenza di speciali complicanze; altri infine trovò normale il rapporto tra l'azoto e il fosforo nella gotta cronica. Discordanze queste che

mi parve potessero essere rimosse, istituendo un regolare bilancio tra la quantità di acido fosforico ingerito cogli alimenti e la quantità eliminata colle urine e colle feci. Parallelamente a questa istituii delle determinazioni del calcio e del magnesio, anche esse riflettenti la quantità ingerita, come quella eliminata nella duplice maniera.

Volli studiare il modo di comportarsi di queste ultime sostanze, perchè, per quante ricerche io abbia fatto, non mi fu possibile trovare che altri prima di me abbia tentato lo stesso genere di studio, in questa forma morbosa, compresa dal Bouchard, insieme col diabete, fra le malattie con rallentamento del ricambio.

Dopo avere perciò studiato il modo di comportarsi dell'acido fosforico, della calce e della magnesia in un individuo normale, con ottime funzioni digestive, estesi le mie ricerche ad un caso di gotta cronica e ad un altro molto più interessante, il quale presentò nel secondo giorno di esperimento un attacco di gotta acuta, così che in tal caso potei studiare l'eliminazione dei sopra detti principî nel periodo preparossistico, nel parossismo di gotta e nel periodo che a questo tien dietro. In ogni caso esperimentai, sottoponendo gli individui ad un doppio genere di alimentazione: in una esclusi affatto la carne, che concessi in quantità moderata, dai 200-300 gm. nell'altra: la carne era in gran parte sostituita dalle uova.

Ecco come procedei nelle mie ricerche:

Urine. — Raccolta tutta la quantità delle 24 ore in un pallone di vetro, fu misurata la quantità complessiva in centimetri cubi e saggiata la reazione. Fu quindi acidificata con poche gocce di acido cloridrico e filtrata.

Della quantità filtrata furono raccolti in due bicchieri separati 200 cc. per ciascuno. Nel primo versai ammoniaca fino alla precipitazione di lieve nubecola: a questo punto riacidificai fortemente con acido acetico ed aggiunsi in eccesso una soluzione satura a freddo di ossalato di ammonio: posi quindi il bicchiere per 8-12 ore a bagno-maria.

Precipitata così tutta la calce sotto forma di ossalato di calcio, la raccolsi in un filtro a ceneri note. In capsula di platino di peso conosciuto portai poi tutto ad una forte e potente soffierìa, raggiungendo il calore bianco per 15 minuti. Quindi pesai e tornai nuovamente a riscaldare fino a peso costante. Ebbi così il peso del calcio determinato sotto forma di ossido di calcio. Nel liquido rimasto, dopo la separazione di questo, aggiunsi ammoniaca in eccesso, del fosfato sodico e del cloruro di ammonio. Posi il bicchiere in un ambiente modicamente riscaldato per la durata di 24 ore.

Precipitò così tutto il magnesio sotto forma di fosfato ammonico ma-

gnesiaco, che, raccolto nel filtro e lavato con acqua ammoniacale fino a che questa conteneva del cloro, fu poi nella capsula di platino sottoposto a forte calore. Ebbi così del pirofosfato di magnesio, che, come si sa, può ridursi ad ossido moltiplicando per 0.36036. Dedotto il peso delle ceneri del filtro, il peso della capsula di platino, nei due casi potei risalire alla quantità di calcio e di magnesio eliminata colle urine delle 24 ore.

Per dosare l'acido fosforico riscaldai fino ad ebollizione l'urina del secondo bicchiere, alla quale avevo aggiunto alcuni centimetri cubi di miscuglio acetico. Da una buretta graduata feci cadere sul liquido riscaldato la soluzione di acetato di uranio, di cui ogni centimetro cubo corrispondeva a 5 mgm. di $P_2 O_5$. Questa fu prima saggiata con una soluzione di fosfato di soda titolata: ed ogni determinazione risulta almeno dalla media di due analisi, quanto più possibile esatte. La soluzione di ferrocianuro di potassio mi servì come indicatore, dando luogo, a reazione completa, alla formazione di ferrocianuro di uranio insolubile, di colorito bruno rossastro. Dalla quantità di acido fosforico trovata nei 200 cmc. di urina saggiata, risalii alla quantità totale.

Feci. — Dopo averle completamente essiccate in bagno maria e pesate, ne prelevai due campioni di circa 3 gm. l'uno, che incenerii separatamente. Le ceneri furono sciolte in soluzione allungata di acido cloridrico ed ebbi così i due liquidi in due bicchieri separati, pronti per le determinazioni, come già avevo fatto per le urine. Se però è certamente esatto il metodo per la determinazione del calcio e del magnesio, non posso ugualmente dire che altrettanto sia quello da me seguito per la determinazione dell'acido fosforico nelle feci. Ottenni certamente dei valori in meno, dovuti alla presenza di una piccola quantità di ferro nelle feci, pochi milligrammi; errore di cui io stesso mi convinsi allorchè, nello stabilire l'acido fosforico degli alimenti, oltre il solito metodo dell'acetato di uranio, ne esperimentai altri più esatti, quale è quello che consiste nel precipitare il fosforo sotto forma di fosfomolibdato ammonico. Errore che avrei voluto correggere, ripetendo le ricerche, se per un incidente di laboratorio il residuo delle feci non fosse andato disperso.

Di tale errore in meno, per quanto piccolo, è necessario tener calcolo nell'esame dei risultati da me ottenuti e che sono esposti nelle tavole dei ricambi.

Alle mie ricerche premetto l'analisi del contenuto in $P_2 O_5$, O Ca, O Mg dei vari alimenti somministrati ai soggetti di esperimento. Per ciò che riguarda il calcio ed il magnesio la determinazione fu fatta da me per tutte le sostanze, e così pure per il $P_2 O_5$ dei principali alimenti, togliendo per gli altri le cifre dalle tavole di Albu e Neuberg.

SOSTANZE ‰ di sostanza fresca	$P_2 O_5$	O Ca	O Mg	*Osservazioni*
Latte di vacca	1 95	1.545	0.20	
Pane	3.68	1.77	0.21	Pane comune.
Un uovo	0.50	0.06	0.0059	Privo di guscio.
Carne.	2	0.35	0.34	Priva di grasso.
Maccheroni	1.50	0.307	0.05	Semplicemente cotti in acqua.
Cacio.	5	15.144	0.30	
Burro	4.30	0.05	0.156	
Patate	2.52	0.55	0.37	Cotte in acqua
Brodo	0.225	0.074	0.016	
Marsala.	0.42	0.147	0.139	
Vino nero	0.50	0.66	0.05	
Caffè (infuso)	0.125	0.066	0.016	
Zucchero	1.30	0.06	0.079	

1ª RICERCA. — *Individuo normale.*

F... B..., di anni 29, da Campobasso, vetturino. Nulla dal lato ereditario, nè di notevole nell'anamnesi remota. Pochi giorni prima di farne oggetto di studio, nello scendere dal legno, cadde, battendo fortemente a terra il ginocchio sinistro, con successiva formazione di emartro. Nulla riscontrasi di patologico negli organi interni. Presenta soltanto versamento ematico nel ginocchio sinistro; ragione per cui fu da me prescelto come soggetto di eliminazione normale dell'acido fosforico, dell'ossido di calcio e dell'ossido di magnesio.

TAV

Data	Urine				Feci			
	Quantità delle urine in cc.	P_2O_5	O Ca	O Mg	Quantità delle feci in gr.	P_2O_5	O Ca	O Mg
23 marzo 1907. . . .	900	1.736	0.233	0.13	180	0.144	0.950	0.160
24 » »	930	1.650	0.212	0.114	350	0.192	1.452	0.176
25 » »	1060	1.775	0.222	0.139	197	0.158	1.03	0.122
26 » »	1220	2.013	0.184	0.082	257	0.180	2.052	0.242

TAVO

28 marzo 1907. . . .	1030	2.06	0.287	0.157	220	0.284	1.985	0.163
29 » »	1250	2.125	0.306	0.155	172	0.389	1.689	0.178
30 » »	1170	1.959	0.304	0.116	184	0.374	2.159	0.171
31 » »	1175	1.997	0.293	0.078	..	..	..	..
Medie.	1027	1.793	0.212	0.116	246	0.168	1.371	0.175
	1156	2.035	0.297	0.116	192	0.349	1.944	0.170

LA I.

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg	*Osservazioni*
Alimentazione mista	3.485	1.996	0.299	+ 1.605	+ 0.813	+ 0.009	
	3.621	2.058	0.286	+ 1.779	+ 0.394	— 0.004	
	3.399	1.972	0.275	+ 1.466	+ 0.720	+ 0.014	
	3.845	2.091	0.337	+ 1.652	— 0.145	+ 0.013	

LA II.

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg
Alimentazione priva di carne	4.462	1.959	0.253	+ 2.118	— 0.313	— 0.067
	6.100	2.369	0.295	+ 3.586	+ 0.374	— 0.038
	6.089	2.409	0.345	+ 3.756	— 0.054	+ 0.058
	4.479	2.819	0.396	..	..	..

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg
Alimentazione mista	3 572	2.029	0.299	+ 1.625	+ 0.445	+ 0.008
Alimentazione priva di carne	5.282	2.389	0.322	+ 3.153	+ 0.007	— 0.015

L'eliminazione dell'acido fosforico per le urine in questo individuo normale fu press'a poco sempre la stessa, qualunque sia stato il genere di alimentazione. Difatti, aumentando considerevolmente il fosforo degli alimenti nel 2° periodo, in quello cioè privo di basi puriniche, aumento che in certi casi è quasi del doppio, non avviene un accrescimento proporzionale dell'acido fosforico, che sale di pochi centigrammi; di guisa che nelle medie di 4 giorni di esperimento, mentre si ha una differenza di quasi 2 grammi in più di $P_2 O_5$ negli alimenti, si ha un aumento di appena 24 centigrammi di quello delle urine. Anche il calcio di queste, come ebbe già a notare il Pierallini, qualunque sia il genere di alimentazione, oscilla tra 18 e 30 cgm. Però non mi sembra si debba escludere in tal caso una qualche influenza del genere di nutrizione, giacchè, se nella prima serie di esperienze ebbi i valori più bassi, tra gm. 0.18-0.23, anche gli alimenti ne contenevano una minore quantità. L'aumento verificatosi nella seconda serie di esperienze non è certamente proporzionale all'aumento della quantità contenuta negli alimenti, 36 cgm. da un lato, 8 dall'altro, e quindi si deve pensare che il resto o non fu assorbito, o assorbito fu in maggior copia eliminato dalla mucosa intestinale, anzichè dal rene. Certamente l'ossido di magnesio non subì modificazioni per effetto del cambiamento di nutrizione: e la differenza nella eliminazione di questo sale fu minima nelle due specie di alimentazione. Le cifre date dal Neubauer, dal Bunge, dal Noorden per l'O Mg delle urine delle 24 ore mi sembrano un po' troppo elevate, stando ai miei risultati, da cui sembra di poter ritenere che esso rappresenti circa la metà dell'O Ca. Riguardo alla proporzione tra l'acido fosforico delle urine e quello delle feci, vedemmo già che Hagentorn nella nutrizione mista trovò che l'80 per cento di $P_2 O_5$ si elimina colle urine e il resto colle feci: Haxthausen notò che le feci contengono poco meno di un sesto di tutta la quantità di $P_2 O_5$ eliminata, mentre Rem-Picci trovò che l'eliminazione per le feci stava a quella delle urine come 1: 1.5. Io ho potuto notare che con l'alimentazione mista la quantità eliminata per le feci è di un decimo e coll'alimentazione priva di carne poco meno di un sesto della quantità totale. È bensì vero che queste cifre, per le ragioni che esponemmo, debbono essere un poco aumentate. Nelle feci poi ritrovai la maggior quantità del calcio ingerito coll'alimentazione priva di carne: l'aumento anzi oltrepassò la quantità introdotta in più, perchè ne fu molto minore la ritenzione, la quale, se con nutrizione mista era di gm. 0.44, fu quasi nulla con alimentazione priva di basi puriniche. Nulla di notevole nel suo modo di comportarsi presenta l'O Mg nelle feci, come già notammo per le urine.

2ª Ricerca. — *Gotta cronica.*

B... L..., di anni 60, falegname. Il padre sembra abbia avuto manifestazioni gottose. La madre morì per carcinoma della mammella : una sorella per la stessa malattia della madre, un'altra è viva, ma polisarcica. Il nostro infermo non ha avuto altre malattie, all'infuori del vaiuolo nell'infanzia. La presente risale a 26 anni fa, in cui fu colto all'improvviso da dolore, in corrispondenza del primo dito del piede destro, con rossore e tumefazione. Dopo un anno si ripetè l'attacco, non più localizzato, ma diffuso ai ginocchi, in ispecie al destro, quindi alle articolazioni delle dita di ambedue le mani. Le tumefazioni, che ora esistono in corrispondenza di queste ultime sedi, datano da 4 anni, accentuandosi di volta in volta in seguito ad attacchi acuti, insor-

genti a periodi. In seguito gli stessi fatti si produssero ai piedi ed ai gomiti: al gomito sinistro fu operato per una di tali tumefazioni. Due anni fa ricoverò in Ospedale per dolori diffusi alle spalle ed alla nuca. Tali dolori essendosi riaffacciati un mese e mezzo fa, chiese ed ottenne di ricoverare nuovamente al Policlinico.

L'infermo ha sempre condotto vita attiva, accudendo al mestiere di falegname prima, di oste poi, e da ultimo nuovamente di falegname. Ha viventi 8 figli (5 morirono in tenera età); di questi uno è affetto da calcolosi renale.

Forte fumatore e bevitore, parco nel mangiare. Nega malattie veneree e sifilitiche.

TA

Data	Urine				Feci			
	Quantità delle urine in cc.	P_2O_5	O Ca	O Mg	Quantità delle feci in gr.	P_2O_5	O Ca	O Mg
18 gennaio 1907. . .	1200	0.516	0.083	0.077	140	0.242	1.926	0.05
19 » » . . .	1400	0.616	0.101	0.094	164	0.100	1.778	0.41
20 » » . . .	1500	0.187	0.085	0.134	153	0.172	1.500	0.33
21 » » . . .	1500	0.150	0.080	0.133	140	0.121	1.115	0.21

TA

Data	Quantità delle urine in cc.	P_2O_5	O Ca	O Mg	Quantità delle feci in gr.	P_2O_5	O Ca	O Mg
8 febbraio 1907 . .	1820	0.172	0.089	0.099	203	0.266	1.680	0.29
9 » » . .	1430	1.487	0.075	0.112	245	0.176	3.40	0.54
10 » » . .	1300	1.495	0.078	0.104	380	0.176	3.541	0.54
11 » » . .	1450	0.072	0.083	0.078	290	0.353	2.346	0.27
Medie.	1400	0.367	0.087	0.109	149	0.158	1.579	0.25
	1500	0.806	0.081	0.098	279	0.242	2.742	0.41

A III.

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg	*Osservazioni*
Alimentazione mista	2.239	1.247	0.216	+ 1.511	− 0.762	+ 0.080	Le funzioni intestinali sono regolari. Apiressia. Non fa uso dal giorno 8 di alcun farmaco.
	2.072	1.160	0.209	+ 1.356	− 0.719	− 0.301	
	2.338	1.295	0.222	+ 1.979	− 0.290	− 0.246	
	1.901	1.088	0.196	+ 1.630	− 0.107	− 0.154	

A IV.

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg	*Osservazioni*
Alimentazione priva di carne	4.883	3.364	0.465	+ 4.445	+ 1.595	+ 0.071	Lo studio si compie nelle stesse condizioni di prima, da parte dell'infermo.
	5.096	3.462	0.465	+ 3.433	− 0.013	− 0.192	
	5.083	3.541	0.460	+ 3.412	− 0.078	− 0.193	
	5.277	3.617	0.473	+ 4.852	+ 1.188	+ 0.120	
Alimentazione mista	2.138	1.198	0.210	+ 1.619	− 0.469	− 0.155	
Alimentazione priva di carne	5.085	3.496	0.466	+ 4.050	+ 0.673	− 0.048	

Dando uno sguardo di insieme all'acido fosforico eliminato per le urine, colpisce subito la scarsa quantità che per questa via abbandona l'organismo in questo caso di gotta cronica. Vedemmo come nel normale se ne elimini per i reni circa 2 grammi: qui non raggiunge nemmeno il grammo, quando la quantità ingerita cogli alimenti supera i 5 grammi. A me sembra che ragione di questo fatto possa quasi con certezza ritenersi una mancata capacità del rene a compiere tale funzione eliminatrice, ed a ciò fa pensare tra l'altro il fatto che il nostro paziente, qualche giorno prima dell'esperimento mostrò traccie di albumina nell'urina. È bensì vero che questa per tutta la durata delle nostre ricerche non ricomparve mai, ma possiamo noi in base a questo solo assicurare che il rene non presentasse così fine alterazioni, incapaci di tradursi coi mezzi di esame più grossolani, ma sufficienti a dare una ritenzione di fosfati nel senso voluto da Fleischer? A pensare in tal maniera mi conforta anche la constatazione delle notevoli irregolarità nella eliminazione giornaliera, la quale da pochi centigrammi sale senza cause apparenti a grammi 0.50-1.50. In questo caso, per l'aumento dell'acido fosforico dei cibi, si trova più che raddoppiata la quantità eliminata colle urine; ma anche in questa maniera esiste forte sproporzione tra il $P_2 O_5$ ingerito e il $P_2 O_5$ eliminato. Essendo così bassa la quantità di quest'acido nelle urine, il rapporto tra essa e quella delle feci è di 2 : 1 nell'alimentazione mista e di 3 : 1 in quella apurinica. Vedemmo già che Berthollet e Scudamore parlarono di aumento di acido fosforico eliminato colle urine nella gotta, e che Bouchard trovò l'eliminazione normale, o anch'esso, più alta, diminuita solo nella cattiva nutrizione, o in casi di complicanze. Le nostre ricerche porterebbero a ritenere che nella gotta cronica si verifichi una forte diminuzione; forse, come già dicemmo, nel caso nostro dovuta ad una complicante alterazione renale, a meno che non si voglia pensare che diversi sono i risultati a seconda del momento nel quale tali ricerche si compiono.

Anche il calcio, in questo caso eliminato per le urine, è appena la terza parte di quello che vedemmo nel sano: nè l'aumento molto considerevole, quasi triplicato, del calcio ingerito nel secondo periodo d'esame, induce la benchè minima variazione nella quantità escreta.

Mi sembra dunque di poter concludere che in questo caso di gotta cronica l'O Ca eliminato colle urine è appena un terzo di quanto si trova nel normale e che tale quantità non aumenta, aumentando il calcio degli alimenti. Contrariamente a quanto vedemmo nell'individuo normale qui l'O Mg uguaglia in quantità l'O Ca, pur non mostrando, come allora, variazioni per aumento nella dieta, e non raggiungendo che la metà dei valori che esperimentatori precedenti gli hanno voluto assegnare nelle urine delle 24 ore.

Dissi già come alla forte diminuzione di acido fosforico eliminato per le urine non corrisponda un aumento equivalente della quantità escreta colle feci: quindi la cospicua ritenzione di questo acido da parte del gottoso cronico. Il calcio eliminato colle feci è in ogni caso superiore alla quantità riscontrata nel normale, sia che nell'alimentazione ne figuri una maggiore od una minore quantità: è l'intestino che manca della capacità di assorbirlo, oppure, ciò che è molto più verosimile, questo supplisce il rene nella funzione eliminatoria. Esiste poi un vario modo di comportarsi del calcio a seconda del vario genere di alimentazione, giacchè, se durante l'alimentazione mista si ebbe una perdita considerevole di questo sale, nell'alimentazione priva di basi puriniche si ebbe un'altrettanto cospicua e maggiore ritenzione. Vedemmo già che nel sano si aveva sempre una modica ritenzione, maggiore però coll'alimentazione mista, quasi l'opposto di quanto si verifica in questo caso. L'O Mg,

che nelle urine non subì variazioni per cambiamento di dieta, nelle feci invece raddoppia col raddoppiare della quantità ingerita. Vedemmo già come nel sano la maggior quantità di magnesio si elimini colle feci: circa gm. 0.11 colle urine, gm. 0.17 colle feci; in questo gottoso cronico la quantità eliminata colle feci è due volte e mezzo-quattro volte superiore alla quantità eliminata colle urine.

Sembra adunque che, come notammo per il calcio, il rene abbia o perduto la facoltà di eliminare il magnesio in questo gottoso, o che l'intestino possieda una minore potenza di assorbimento dei suoi sali. In ogni caso si è avuta una perdita molto lieve di O Mg nel gottoso cronico, perdita che va da grammi 0 04 a 0.15 con alimentazione priva di carne e con alimentazione mista rispettivamente.

Noteremo da ultimo che durante quest'ultimo periodo, in cui vedemmo una perdita di calcio da parte dell'individuo gottoso, si ha pure la perdita maggiore di O Mg: forse i due fatti sono in dipendenza della minor quantità di terre ingerite con questo genere di nutrizione.

3ª Ricerca. — *Gotta con parossismo.*

B... F..., di anni 65, di Roma, muratore. Il padre, un fratello, il nonno paterno, uno zio paterno del nostro infermo sono morti di emorragia cerebrale. Lo zio era anche polisarcico. Da bambino soffrì di vaiuolo, a 27 anni di polmonite, a 36 di blenorragia e di febbri, forse di natura malarica.

Nel 1882 racconta che notò gonfiore dell'articolazione del primo dito del piede destro, con forte dolore, che si protrasse per 7 od 8 giorni. Stette poi bene per 4 o 5 anni, finchè nel 1888 fu colto da dolore e gonfiore ad un ginocchio.

Da allora in poi ogni anno è molestato da dolori non più localizzati: cominciano talora ad un piede, donde si estendono ad altre articolazioni, con predilezione di quelle degli alluci e dei ginocchi. Da 5-6 anni si è accorto, in seguito ad acutizzazione della malattia, di una tumefazione dura, spostabile, localizzata al lato dell'epitroclea sinistra, indolente. Poco dopo si tumefece la mano: la testa del metacarpo del dito medio rimase ingrossata, dura, indolente. Il medesimo fatto si è poi verificato in corrispondenza dell'apofisi olecranica di destra. Da qualche anno il dolore si è esteso anche al collo del piede sinistro: fino a poco tempo fa gli attacchi si sono ripetuti con molta frequenza. Nel marzo decorso soffrì di bronchite influenzale ed 8 giorni fa di febbre e di diarrea, di cui è attualmente completamente guarito. È strenuo bevitore e fumatore; è parco nel mangiare. Ha sempre lavorato esponendosi a cause reumatizzanti. Nega di aver contratta l'infezione sifilitica.

L'esame delle urine non rivela nè albumina, nè zucchero; nel sedimento si trovano urati amorfi e cristalli di ossalato di calcio.

In questo gottoso, al 2° giorno di esperimento, sopravvenne un attacco di gotta, così che mi fu possibile istituire delle ricerche prima, durante e dopo il parossismo.

T

Data	Urine				Feci			
	Quantità delle urine in cc.	P_2O_5	O Ca	O Mg	Quantità delle feci in gr.	P_2O_5	O Ca	O Mg
18 aprile 1907. . . .	1460	1.861	0.278	0.154	282	0.267	4.494	0.21
19 » »	1350	2.033	0.218	0.148	337	0.231	6.187	0.25
20 » »	1240	2.139	0.226	0.136				
21 » »	1220	2.470	0.219	0.123	..	..	..	..
25 » »	1550	2.518	0.291	0.177	490	0.273	4.628	0.31
26 » »	1300	1.852	0.195	0.097				

T

Data	Quantità delle urine in cc.	P_2O_5	O Ca	O Mg	Quantità delle feci in gr.	P_2O_5	O Ca	O Mg
29 aprile 1907. . . .	1400	1.610	0.112	0.062	165	0.186	2.730	0.33
30 » »	910	1.228	0.118	0.076				
1 maggio 1907 . . .	1300	1.397	0.127	0.110	125	0.157	2.015	0.08
2 » » . . .	1150	1.178	0.105	0.095	82	0.126	1.007	0.05
Medie.	1354	2.145	0.237	0.139	252	0.154	3.062	0.15
	1190	1.353	0.115	0.085	93	0.117	1.438	0.11

A V.

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg	*Osservazioni*
Alimentazione priva di carne	8.179	3.763	0.370	+ 6.051	— 1.009	0	
	7.130	3.175	0.289	+ 4.929	— 0.140	+ 0.021	Nel pomeriggio inizia l'attacco di gotta con dolore alla regione carpo metacarpica del pollice sinistro.
	6.414	2.984	0.289	+ 4.213	— 0.331	+ 0.021	Il dolore è aumentato, invadendo le altre dita. Si è formata una tumefazione in corrispondenza dell'articolazione carpo metacarpica dell'indice, dolente alla pressione.
	6.096	2.670	0.259	..	..	..	I dolori persistono inalterati e si sono estesi al gomito sinistro e all'alluce destro.
	7.138	3.096	0.278	+ 4.817	+ 0.439	— 0.015	Terminato l'accesso.
	6.414	2.719	0.220	+ 4.093	+ 0.162	— 0.073	

A VI.

Vitto	P_2O_5 degli alimenti	O Ca	O Mg	Bilancio del P_2O_5	Bilancio dell' O Ca	Bilancio dell' O Mg	*Osservazioni*
Alimentazione mista	3.440	2.452	0.303	+ 1.928	+ 0.972	+ 0.066	Decotto di altea e codeina.
	3.448	2.558	0.302	+ 1.936	+ 1.078	+ 0.065	Id. id.
	4.180	3.051	0.371	+ 2.626	+ 0.909	+ 0.176	Id. id.
	3.632	2.502	0.329	+ 1.728	+ 1.390	+ 0.179	Id. id.
Alimentazione priva di carne	6.895	3.068	0.284	+ 4.820	— 0.176	— 0.009	
Alimentazione mista	3.675	2.640	0.326	+ 2.054	+ 1.087	+ 0.121	

In questo caso con funzioni renali normali si constata che l'eliminazione del P_2O_5 per la via delle urine si comporta presso a poco come nel sano ed aumenta quasi del doppio col raddoppiare della quantità contenuta negli alimenti. Anche in questo gottoso la quantità di ossido di calcio eliminata per le urine è inferiore notevolmente alla quantità che riscontrammo nel normale: l'eliminazione però raddoppia anche con aumento non molto notevole di quello dei cibi. Si potrebbe quindi anche qui concludere, come nel caso precedente, o che il rene ha perduto la sua naturale facoltà eliminatrice dei sali di calcio ed è supplito dall'intestino nella funzione vicaria, o che questo ha perduto del suo potere assorbente: ipotesi quest'ultima che a me sembra la meno probabile. La quantità di ossido di magnesio escreta colle urine uguaglia presso a poco la quantità trovata nel normale e nel gottoso cronico; tuttavia sembra di poter affermare che durante l'alimentazione priva di basi puriniche, non ostante la minore quantità ingerita, si sia avuta nelle urine una maggiore quantità di O Mg.

Anche questa volta le medie da me ottenute sono alquanto più basse di quelle date da precedenti osservatori. La quantità di acido fosforico trovata nelle feci è notevolmente inferiore alla quantità riscontrata nei due casi precedenti, il che congiunto colla maggiore eliminazione per la via dei reni, in ambedue i periodi di esperimento fa scendere il rapporto tra il P_2O_5 delle feci e quello delle urine a meno di 1 : 10. In questo paziente la ritenzione del fosforo è molto notevole e superiore ai due casi precedentemente studiati. La quantità di calcio eliminata colle feci è molto considerevole durante l'alimentazione priva di carne fino al punto da aversi per quella via l'escrezione di quasi tutta la calce ingerita, fatto questo che non potei riscontrare nè nell'individuo normale, in cui per le feci si eliminarono gm. 0.44 O Ca in meno della quantità ingerita, nè nel gottoso cronico in cui la differenza in meno fu di gm. 0.75. Per effetto di una così forte eliminazione di calcio se ne ebbe una perdita di gm. 0.17, fatto anche questo non mai verificato nei casi precedenti, in cui si ebbero nel normale una ritenzione di pochi milligrammi, ed una abbastanza notevole nel primo gottoso, che fu oggetto del mio studio.

Durante l'alimentazione mista lo stesso fatto si era verificato nel gottoso cronico, ciò che portò nel bilancio ad una perdita giornaliera di gm. 0.46 di O Ca. In questo caso invece durante l'alimentazione mista si ha una scarsa eliminazione di calcio per le feci, così da compensare largamente le perdite subite nel periodo precedente, verificandosene una ritenzione giornaliera di più di un grammo. Il modo di comportarsi del magnesio nelle feci in questo caso somiglia a ciò che vedemmo accadere nell'individuo da noi ritenuto come normale: e nel bilancio, come in quello, si ebbe una perdita nell'alimentazione priva di carne ed una ritenzione in quella mista. Adunque durante la nutrizione apurinica si è avuta perdita di calcio e di magnesio, mentre nei due primi casi studiati si ebbe ritenzione di calcio e perdita di magnesio; nella alimentazione mista si è verificata ritenzione di ambedue le basi, come si riscontrò nel normale, al contrario di ciò che accadde nel gottoso cronico, in cui se ne ebbe sempre una discreta perdita.

Il bilancio del fosforo rivela sempre una forte ritenzione, maggiore nell'ultimo gottoso, minore nell'individuo normale. Vedemmo già che Stocvis trovò diminuito l'acido fosforico al principio dell'accesso di gotta, lo trovò aumentato in seguito e diminuito da ultimo a partire dal 4° giorno, in ispecie la quantità combinata colle terre. I miei dati collimano perfettamente con quanto l'autore ebbe a rilevare: nel caso nostro la diminuzione iniziò il

3° giorno. Il calcio delle urine fu da me trovato in aumento il giorno che precede l'attacco, durante questo diminuì alquanto per tornare poi di nuovo ad aumentare il giorno dopo l'accesso; due giorni dopo invece raggiunse il valore più basso ottenuto durante le esperienze. Il magnesio si comportò in maniera completamente identica al calcio. Nella seconda serie di esperienze, iniziate alla distanza di 5 giorni dal parossismo, il calcio e il magnesio si trovano presso a poco sempre nella stessa quantità nelle urine delle 24 ore. Il fosforo nelle feci invece diminuisce considerevolmente durante l'attacco di gotta, terminato il quale accenna ad un lento movimento di ascesa. Il calcio nelle feci diminuì durante l'attacco e diminuì ancora dopo la fine di questo. Il magnesio invece diminuì durante l'accesso, ma cessato questo accennò ad un lieve aumento, pur non raggiungendo la quantità che prima del principio del parossismo si trovava nelle feci. Da ultimo noterò che durante l'attacco e dopo si è avuta ritenzione di acido fosforico; però il giorno che quello precedette si ebbe la più forte ritenzione, coincidente colla maggiore quantità introdotta cogli alimenti.

Durante l'attacco di gotta si ebbe invece sempre perdita di calcio, anche questa maggiore nel giorno che lo precedette; terminato il parossismo si ebbe la ritenzione di questa base. L'inverso si verificò per il magnesio: ritenzione lieve durante il parossismo, perdita alquanto più considerevole alla fine di questo.

Conclusioni.

Riassumendo brevemente i dati principali desumibili dalle mie ricerche, può concludersi:

Nell'uomo sano la quantità di acido fosforico eliminato colle urine è presso a poco sempre la stessa, qualunque sia il genere di alimentazione: gm. 1.8-2. Nel caso di gotta cronica fu scarsissima l'eliminazione per le urine, forse in dipendenza di possibili alterazioni renali. Nel secondo caso di gotta con parossismo, il modo di comportarsi della eliminazione del fosforo non si discosta gran che dal normale: gm. 1.35-2.14 di $P_2 O_5$. Il calcio, che è eliminato dal rene nell'uomo sano in quantità di circa gm. 0.18-0.30, è molto diminuito nella gotta cronica e notevolmente ridotto anche nella gotta con attacchi acuti. La quantità di ossido di magnesio data come normale nelle urine dal Neubauer, dal Bunge, dal Noorden, stando alle mie ricerche, sarebbe un poco minore, giacchè in ogni caso la quantità oscillò circa i 10 cgm. qualunque sia stato il genere di nutrizione. Il rapporto tra la quantità di acido fosforico eliminata colle feci e la quantità escreta colle urine fu vario, certo però non raggiunse mai i valori attribuitigli da alcuni autori, avvicinandosi invece a quanto riscontrarono Hagentorn ed Haxthausen. In ogni caso la quantità eliminata colle feci non sorpassò il mezzo grammo. Alla diminuita escrezione del calcio per la via dei reni supplisce in ambedue i casi di gotta l'eliminazione

per le feci; ciò che porterebbe a ritenere, come si disse. o che l'intestino abbia diminuita la capacità di assorbirlo, o che invece supplisca il rene nella funzione eliminatrice: i valori difatti del calcio nelle feci dei due gottosi furono sempre superiori a quelli trovati nel sano e ciò indipendentemente dalla quantità contenuta negli alimenti. Il magnesio nelle feci dell'uomo sano non presentò nulla di notevole nel suo modo di comportarsi, superando di poco la quantità eliminata colle urine: nel gottoso cronico la quantità eliminata colle feci è 2-4 volte superiore alla quantità eliminata colle urine, confermando quanto più sopra esponemmo a proposito del calcio.

Al contrario nel caso di gotta con attacco acuto la quantità trovata nelle feci od uguaglia quella riscontrata nelle urine, od è un poco minore.

Volendo poi considerare il vario genere di alimentazione, si può osservare che nell'alimentazione mista nell'uomo normale si è avuta ritenzione di fosforo di calcio e di magnesio; nel gottoso cronico ritenzione di fosforo e perdita di calcio e magnesio; nel secondo gottoso, con attacco acuto, ritenzione di tutti e tre i principî come nel sano.

Durante l'alimentazione apurinica nel sano si ebbe assunzione di fosforo e calcio, perdita di magnesio, come pure nel primo gottoso; nel secondo gottoso si ebbe invece ritenzione del solo fosforo, perdita di calcio e di magnesio.

Mentre precedenti osservatori nella gotta parlarono di aumento di eliminazione di $P_2 O_5$ per le urine io, in base alle mie ricerche, non posso confermare questo fatto, dovendo invece ammettere una forte diminuzione, senza poter invocare la cattiva nutrizione e forse solo in un caso una complicanza nel senso voluto da Bouchard.

Dai miei studi sono invece ampiamente confermati i dati dello Stocvis, per quanto concerne l'escrezione del fosforo nel parossismo. Ai suoi dati possiamo aggiungere che il calcio aumenta prima dell'attacco, diminuisce durante questo, aumenta di nuovo alla fine: lo stesso dicasi per il magnesio. Nelle feci il fosforo diminuisce notevolmente durante l'attacco, ed aumenta alla fine di questo: il calcio invece è sempre in diminuzione, mentre il magnesio si comporta come il $P_2 O_5$.

Durante, prima e dopo il parossismo si ebbe ritenzione di acido fosforico; prima e durante il parossismo perdita di calcio, ritenzione invece alla fine dell'attacco, al contrario che per il magnesio, del quale si ebbe ritenzione nell'accesso, perdita dopo la fine di questo.

Vedemmo già che in seguito ad iniezioni di morfina e di altri preparati analoghi il Pierallini notò un accumulo nell'organismo di sali di Ca, eliminan-

done i malati per le urine una molto minore quantità, ma non perdendone di più per le feci.

Lo stesso fatto si è avuto nel secondo gottoso per effetto della codeina somministrata per bocca. In tal caso si è avuto un accumulo nell'organismo abbastanza considerevole anche dei sali di magnesio.

Noterò da ultimo come l'indipendenza della quantità del calcio delle urine dalla alimentazione, come rilevava quest'ultimo autore nel suo pregevole lavoro, non mi sembra possa sostenersi in base alle mie esperienze, specie per quanto si verificò nell'uomo sano, in cui ad un maggiore introito corrispose una maggiore, ma non proporzionale, eliminazione. Fu invece totalmente indipendente nel primo gottoso. Nel secondo gottoso si ebbe, come nel normale, una maggiore eliminazione di calcio per le urine quando gli alimenti ne erano più ricchi; non oso tuttavia porre la minore eliminazione tutta in dipendenza del minore introito, ma piuttosto, come già dissi, della codeina, che in tale epoca al paziente giornalmente veniva somministrata.

BIBLIOGRAFIA

1. BUNGE. *Trattato di Chimica Fisiologica e Patologica.*
2. BISCHOFF. Zeitsch. f. Biol. A. 1867.
3. POLITIS. Zeitsch. f. Biol. A. 1884.
4. FORSTER. Handb. der Hygiene. A. 1881.
5. REM-PICCI. Bullet. della R. Accad. Med. di Roma. A. 1895-96.
6. SCHETELIG. Virchow's Arch. A. 1888.
7. REM-PICCI e BERNASCONI. Policlinico. A. 1894.
8. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* A. 1904.
9. v. NOORDEN. *Patologia del ricambio materiale.* Trad. del prof. ASCOLI. A. 1895.
10. PRIMAVERA. Citato da REALE. Manuale di Chimica Clinica. A. 1894.
11. EDLEFSEN. Schm. Jahrb. A. 1882.
12. ROBIN. Centralbl. f Klin. Med. A. 1890.
13. GRIMM. Diss. Erlangen. A. 1881.
14. NEUBAUER e VOGEL. Ediz. francese. A. 1877.
15. FLEISCHER. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. A. 1881.
16. ROSENSTEIN. Virchow's Archiv. A. 1868.
17. FREUND. Wiener Klin. Woch. A. 1893.
18. BERTHOLLET e SCUDAMORE. Citati da BOUCHARD. *Les mal. par ralentiss. de la nutrit.* Paris. A. 1890.
19. STOCVIS. Centr. f. med. W. A. 1875.
20. BOUCHARD. *Les maladies par ralentissement de la nutrition.* A. 1890.
21. EBSTEIN. Diss. Wiesbaden. A. 1882.
22. REY. Archiv. f. exper. Path. und Pharmacol. A. 1895.
23. SPADARO. Gazzetta Internazionale di Medicina. A. 1905.

24. STEFANI. Riv. Sperim. di Freniatria. A. 1893.
25. MAIRET. Arch. de Neurol. A. 1885.
26. ZÜLZER. Untersuch. auf die Semeiologie des Harns. Berlin. A. 1884.
27. LÉPINE. Revue mens. de Med. et Chir. A. 1879.
28. TORALBO. Rivista Clinica e Terapia. A. 1889. — Centralbl. f. Klin. Med. A. 1890.
29. FÜRBRINGER. D. Arch. f. Klin. M. XX.
30. MARRO. Giornale della R. A. Med. di Torino. A. 1887.
31. TURNER. Neurol. Centralbl. A. 1890
32. AUDENINO e BONELLI. Giornale della R. A. Med. di Torino. A. 1902.
33. DONNÉ. Gaz. Méd. de Paris. A. 1841.
34. LEHMANN. Physiol. Chemie. A. 1850.
35. PIERALLINI. Lo Sperimentale. A. 1906.
36. HOPPE SEYLER. Zeitschr. f. phys. Chem. A. 1892.
37. VOIT. Physiol. des Stoffwechsels. A. 1881.

III.

SEZIONE MEDICA PROF. VAQUEZ, OSPEDALE ST. ANTOINE, PARIGI

Sul meccanismo del ritmo di galoppo

per il dott. CESARE PEZZI, Milano.

Se l'importanza clinica e il significato patologico del ritmo di galoppo sono ben conosciuti, è invece molto discusso il meccanismo che deve presiedere alla sua produzione. Parecchie teorie se ne disputano l'interpretazione; una di queste, sostenuta da Potain (7), sembra godere i maggiori suffragi, ma ciò non può autorizzarci a ritenerla esatta. Non mancarono d'altronde a questa teoria le critiche più serie, e recentemente un osservatore competente, quale il prof. Bard (1), ha dato, del ritmo di galoppo, una interpretazione diversa. Ora la conoscenza precisa del meccanismo di un segno patologico, anche se il suo valore clinico è conosciuto, non ha soltanto un interesse astratto, speculativo, ma può avere pure un interesse pratico. Se noi riprendiamo lo studio del ritmo di galoppo, sforzandoci di darne una spiegazione, non è allo scopo di aggiungere una nuova teoria alle molte che ingombrano i trattati. Una spiegazione esatta del ritmo di galoppo ci permetterebbe di riconoscerlo senza esitazione, di apprezzarne certe modalità differenti, l'interesse pratico quindi sarebbe evidente. Una conoscenza precisa del meccanismo medesimo avrebbe anche il vantaggio di sbarazzarci forse d'una quantità di sottigliezze teoriche, le quali si trascinano ricopiandosi in un buon numero di trattati senza alcun profitto della chiarezza semeiotica. Noi alludiamo a tutte le diagnosi

differenziali esposte con un lusso di particolari introvabili al letto dell'ammalato e che pretenderebbero di farci distinguere il ritmo di galoppo dallo sdoppiamento, dal raddoppiamento del primo tono e dal ritmo di trotto sistolico.

Tutte le teorie emesse per interpretare il tono addizionato, che forma con i due toni normali il ritmo di galoppo, possono dividersi in due gruppi. Da una parte le teorie che riferiscono il momento di produzione del tono aggiunto al periodo diastolico, da un'altra le teorie che riferiscono il momento stesso al periodo sistolico del ventricolo. Noi non esporremo qui una bibliografia minuziosa di tutte queste teorie; ciò è fatto nella maggior parte dei trattati speciali, ci limiteremo invece a una ricapitolazione sommaria.

Nel primo gruppo o nel gruppo cioè delle teorie diastoliche, rientra la teoria auricolare. Questa teoria spiega il tono addizionato, sia per mezzo di un tono muscolare dovuto alla contrazione dell'orecchietta, sia mediante un tono dovuto alla distensione brusca delle fibre del ventricolo e in seguito all'azione energica della sistole auricolare, sia infine per mezzo di un tono dovuto all'urto presistolico del setto interventricolare contro la parete anteriore del ventricolo destro (Gallavardin). In questo stesso gruppo rientra pure la teoria diastolica di Potain, secondo la quale il tono sarebbe dovuto alla distensione attiva diastolica del ventricolo. Questa distensione non sarebbe afona, come nelle condizioni fisiologiche, in seguito alla inestensibilità della fibra cardiaca, inestensibilità prodotta dalle lesioni sclerotiche del miocardio o dalla sua diminuita tonicità muscolare. Nel secondo gruppo rientrano le teorie sistoliche, le quali spiegano il tono addizionato mediante uno sdoppiamento o un raddoppiamento del primo tono.

Il prof. Bard in un lavoro recente accetta la teoria sistolica ma interpreta il ritmo di galoppo come il risultato della dissociazione dei due elementi, muscolare e valvolare del primo tono. Il tono aggiunto sarebbe dovuto alla contrazione del ventricolo, il seguente alla vibrazione valvolare atrio-ventricolare. Questa dissociazione si realizzerebbe in seguito a una durata più lunga del periodo di chiusura nella sistole del ventricolo sinistro.

Ci sembra inutile di dare qui un resoconto critico di tutte queste diverse teorie, resoconto il quale implicherebbe delle ripetizioni oziose e che si trova nei vari ratti tati di patologia cardiaca. Un'analisi critica ragguardevole trovasi del resto nel lavoro del prof. Bard, al quale noi abbiamo già fatto allusione. Considereremo dunque solo le teorie sistoliche, visto che, per dirlo fin d'ora, il tono aggiunto del ritmo di galoppo sarebbe pure, secondo il nostro parere, un tono sistolico.

Se il meccanismo del ritmo di galoppo ha fatto nascere delle interpretazioni differenti, a noi sembra che ciò sia dovuto a una conoscenza imperfetta dei fattori che producono il primo tono del cuore e specialmente all'ignoranza del momento preciso in cui si colloca il primo tono nella sistole ventricolare. La fisiologia ci istruisce a questo riguardo in modo insufficiente.

I tracciati cardiografici e in maniera speciale i tracciati comparativi recenti della punta del cuore, delle arterie e delle vene giugulari ci danno una rappresentazione fedele della successione delle differenti fasi della rivoluzione cardiaca, ma

non ci è possibile di fissarvi i momenti in cui si collocano esattamente i due toni del cuore. Se il secondo tono ha luogo con tutta probabilità all'inizio della diastole ventricolare, noi dobbiamo invece domandarci se il primo tono si produce all'inizio stesso della sistole del ventricolo oppure un po' più tardi. Noi cercheremo di rispondere prima di tutto a questa domanda,

Il primo tono del cuore, se ci riferiamo ai libri di fisiologia, sarebbe dovuto all'intervento di parecchi fattori, alla vibrazione delle valvole atrio-ventricolari, alla contrazione dei ventricoli, alla vibrazione delle valvole semilunari subitamente aperte, alla distensione infine delle pareti aortiche e polmonari in seguito al passaggio brusco del sangue. Per ciò che riguarda il fattore muscolare legato alla contrazione del ventricolo a noi sembra che questa partecipazione sia stata esagerata in modo singolare.

Senza esaminare qui le esperienze molto dubbie, sulle quali si appoggia la fisiologia per invocare un elemento fonico muscolare, è certo che dal punto di vista dei nostri sensi uditivi la contrazione muscolare non può avere un'influenza sulla percezione del primo tono del cuore.

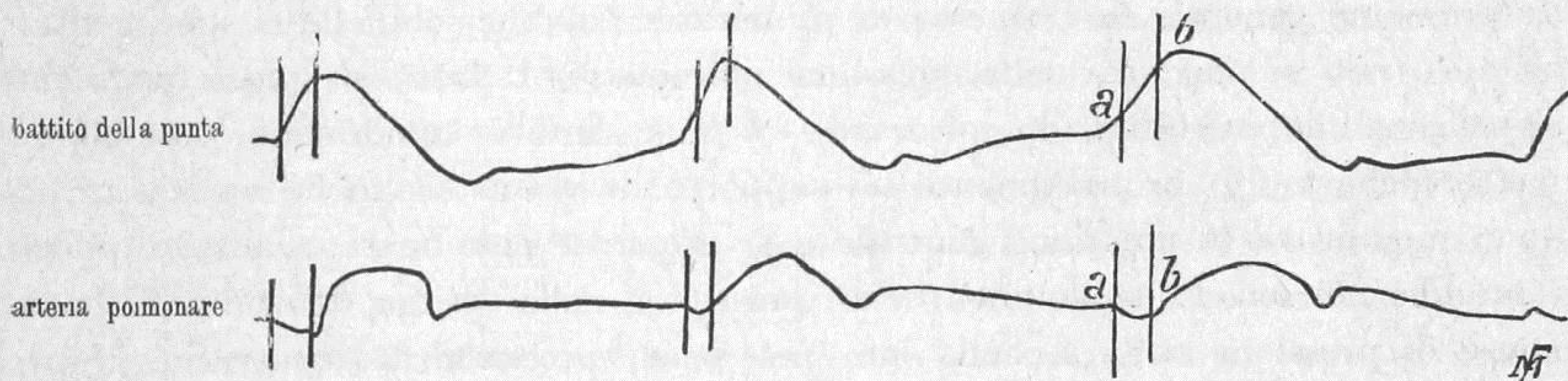
Nelle lesioni infatti dell'apparecchio mitralico, per esempio, due circostanze si presentano: il primo tono è più debole o scompare come nell'insufficienza mitralica, oppure è più secco, più vibrante come nella stenosi. Ora in queste due condizioni morbose il fattore che modifica in più o in meno il primo tono è certamente il fattore valvolare. Nell'insufficienza mitralica l'energia contrattile del ventricolo è più forte, come lo dimostra la sua ipertrofia e i tracciati d' Einthoven; ciò non dimeno il il primo tono s'indebolisce o scompare. Nella stenosi mitralica invece la contrazione ventricolare è senza dubbio più debole mentre il primo tono ha spesso una tonalità più alta.

Di più, se la contrazione muscolare avesse un' importanza sensibile nella produzione fonica del primo tono, perchè questo non occuperebbe, sebbene attenuato, una gran parte del piccolo silenzio se si riflette che la sistole ventricolare si continua durante il piccolo silenzio e s'indebolisce soltanto alla fine?

Ci è dunque forse permesso di concludere che la vibrazione valvolare atrio-ventricolare è il fattore capitale nella produzione del primo tono. Ci resta ancora di fissare il momento preciso in cui si colloca questa vibrazione nella sistole del ventricolo.

A questo riguardo noi dividiamo completamente l'opinione del prof. Bard, il quale suppone che la vibrazione delle valvole atrio-ventricolari non si produce al momento della loro chiusura, cioè all'inizio della sistole, ma più tardi ed esattamente, secondo il nostro modo di vedere, alla fine del periodo di chiusura o « Verschlusszeit » di Martius, quando le valvole semilunari sollevate permettono ai ventricoli l'ondata sanguigna nell'aorta e nell'arteria polmonare. La chiusura, infatti, delle valvole atrio-ventricolari si produce già in modo automatico alla fine della diastole, si completa all'inizio della sistole, ma la loro vibrazione non può prodursi a questo momento, se si considera la debole contrazione ventricolare e specialmente l'assenza di un urto, l'urto essendo l'elemento indispensabile d'ogni vibrazione.

Alla fine invece del periodo di chiusura, quando il potere contrattile è notevolmente aumentato, la vibrazione delle valvole atrio-ventricolari potrà prodursi, visto la scossa loro comunicata dal passaggio brusco del sangue a traverso le aperture aortiche e polmonari. Quest'urto le valvole atrio-ventricolari lo risentiranno per un fenomeno analogo al rinculo del fucile dopo la scarica e le valvole essendo tese l'urto si tradurrà all'orecchio mediante un tono. L'urto di rinculo trasmesso invece all'apice rigido e in contatto del torace produrrà il battito cardiaco secondo la teoria emessa per i primi da Alderson, Gutbrod e Skoda. Questa teoria rimpiazzata poi da altre, le quali presero in considerazione degli elementi secondari, fu solo scartata per il fatto che il battito della punta e il primo tono essendo sincroni, il battito apicale non poteva essere dovuto all'urto di rinculo, visto che il primo tono doveva prodursi all'inizio della sistole e che il rinculo in questione non era possibile che alla fine del periodo di chiusura. Noi possiamo dunque dire, d'accordo con i trattati di fisiologia, che il battito della punta e il primo tono cardiaco sono sincroni, aggiungiamo però, che invece di prodursi, come i trattati medesimi asseriscono, all'inizio della sistole ventricolare, essi hanno luogo alla fine del periodo di chiusura. Il tracciato cardiografico ci permette del resto di confermare quanto noi abbiamo detto, mostrando come l'urto della punta debba necessariamente prodursi alla fine del periodo di chiusura sistolico.



Sui tracciati comparativi del battito cardiaco e dell'arteria polmonare, qui riprodotti dal libro di Mackenzie sulle malattie del cuore, è facile rendersi conto come nel tracciato apicale la linea ascendente *a-b* corrisponde al periodo di chiusura nella sistole del ventricolo e come la parte più alta del tracciato stesso, ossia il punto *b*, corrisponde nel tracciato dell'arteria polmonare al punto *b*, principio del polso diastolico in quest'arteria o in altri termini all'inizio del passaggio del sangue. La parte più alta del cardiogramma nella linea ascendente *a-b* o la fine cioè del periodo di chiusura dovrà certo corrispondere al battito dell'apice. Lo stile infatti dell'apparecchio il quale inscrive sul cilindro i movimenti cardiaci comunicati alla parete toracica, inscrive i sollevamenti e le depressioni di questa stessa parete. La linea ascendente del tracciato ci rappresenterà dunque i sollevamenti, la linea discendente le depressioni, la parte più alta della linea ascendente corrisponderà al sollevamento più alto della parete toracica, sollevamento il quale evidentemente altro non è che il battito della punta.

Se il battito dell'apice corrisponde alla fine del periodo di chiusura, il primo tono cardiaco essendo sincrono all'urto della punta, potremo confermare indirettamente quanto abbiamo detto e cioè che il primo tono ha luogo alla fine di questo stesso periodo e che i due fenomeni sono legati al medesimo meccanismo, al rinculo balistico del cuore. Noi dovremmo ancora considerare gli altri fattori invocati nella produzione del primo tono come la vibrazione delle valvole semilunari e la distensione delle pareti aortiche e polmonari. Per quanto concerne la vibrazione delle valvole semilunari, la maggior parte dei fisiologi ammette che un tale fattore non può in alcun modo intervenire nella produzione del primo tono, le valvole non essendo più tese. La distensione brusca invece delle pareti aortiche e polmonari deve molto probabilmente partecipare nel meccanismo fonico del primo tono, modificando forse in certe condizioni, che esporremo in seguito, il timbro di questo tono medesimo. In ogni modo quest'ultimo fattore sarebbe sincrono alla vibrazione atrio-ventricolare e dal punto di vista della interpretazione ulteriore del ritmo di galoppo il momento in cui ha luogo il primo tono del cuore ha per noi sopratutto un'importanza capitale. Ma prima di esporre il meccanismo del ritmo di galoppo ci sembra utile indicare i rapporti probabili che devono esistere tra la pressione del sistema aortico e quella del sistema polmonare, ciò potrà facilitare l'interpretazione del ritmo che ci occupa e farci meglio comprendere certe modalità semeiotiche che possono accompagnarlo. La pressione nel sistema aortico è molto più alta che nel sistema polmonare e il loro rapporto sarebbe, secondo Marey (5), di 3 a 1. Se la pressione generale fu l'oggetto di numerose ricerche cliniche e sperimentali, altrettanto non si può dire della pressione polmonare. Il fatto si spiega facilmente se si pensa all'impossibilità di misurarla. A noi sembra nondimeno possibile di ammettere che molto probabilmente un rapporto deve esistere nelle variazioni che possono modificare la pressione generale e la pressione polmonare. Questo rapporto non sarebbe nel senso che l'aumento di pressione nella prima determinerebbe un aumento di pressione nella seconda ma nel senso precisamente contrario. L'ipertensione aortica sarebbe controbilanciata da una ipotensione polmonare e viceversa, in questo modo il rapporto normale richiesto dalle esigenze meccaniche della circolazione sarebbe mantenuto. Per essere più chiari a noi sembra che nel caso in cui a mo' d'esempio la pressione aortica aumenta di 4 cm. la pressione polmonare non diminuisce di 4 cm. visto che se ciò fosse essa si ridurrebbe pressochè a zero, diminuirà invece di un terzo di 4 cm, cioè di 1 cm., 3 secondo la proporzione indicata più sopra da Marey. È evidente pure che queste cifre non hanno del resto che un valore rappresentativo. La possibilità di un tale meccanismo compensatorio riposa secondo noi su delle considerazioni d'ordine teorico e su delle considerazioni d'ordine clinico.

La fisiologia ci dice che la quantità di sangue lanciata dal ventricolo destro e dal ventricolo sinistro deve essere eguale senza di che l'equilibrio circolatorio sarebbe rotto. La sezione dell'arteria polmonare essendo identica a quella dell'aorta ne segue che la velocità del sangue sarà la stessa nei due vasi. Di più la quantità di sangue contenuta nei due polmoni essendo inferiore a quella che si trova nel resto dell'organismo, il sangue si rinnoverà molto più presto nei pol-

moni che nel resto del corpo. In seguito al minor percorso ch'essa deve compiere, una stessa quantità di sangue passerà dall'arteria polmonare all'orecchietta sinistra molto più presto ch'essa non potrà passare dall'aorta all'orecchietta destra. Che potrà dunque accadere se per esempio la pressione diminuisce nella grande circolazione?

La diminuzione della *vis a tergo* determinerà diminuzione di una velocità nel circolo venoso e una stessa quantità di sangue passerà meno presto dall'aorta all'orecchietta destra. Ma se nel medesimo tempo non si produce un aumento nel sistema polmonare per vaso costrizione, la velocità del circolo venoso in quest'organo non sarà modificata. Essa sarà invece accresciuta se vi è ipotensione la circolazione venosa essendo sottoposta molto più all'azione dei movimenti respiratori, le vene trovandosi tutte nella gabbia toracica, che alla debole pressione dell'arteria polmonare. Ne risulterebbe dunque a un dato momento che tutto il sangue passerebbe nel sistema circolatorio generale e che i polmoni si troverebbero pressochè esangui. A noi pare che l'aumento della pressione polmonare per vaso-costrizione debba rimediare a questa complicanza, la velocità circolatoria potrà quindi diminuire e proporzionarsi alla velocità ridotta nel sistema generale.

Ma i fatti clinici i quali possono giustificare il nostro asserto di un meccanismo compensatorio tra la pressione generale e la pressione polmonare ci sembrano abbastanza numerosi e più dimostrativi. Nel decorso di certe lesioni valvolari del cuore e specialmente della stenosi mitralica la diminuzione del secondo tono aortico si accompagna all'accentuazione del secondo tono polmonare e spesso a uno sdoppiamento. Questo caso è però discutibile visto che si possono invocare delle condizioni esclusivamente meccaniche. Nella tubercolosi polmonare specie all'inizio non è infrequente la constatazione di una certa ipotensione arteriosa ben conosciuta e di un aumento del 2° tono polmonare in certe condizioni sdoppiato. Ora in questo caso non possono invocarsi delle ragioni meccaniche dovute all'astenia cardiaca o alla limitazione della rete circolatoria intrapolmonare, visto la mancanza di lesioni distruttive. Le emottisi precoci tradiscono pure questa ipertensione, vi è dunque un compenso tra la pressione generale e la pressione polmonare. Nel decorso di qualche caso di febbre tifoide abbiamo potuto constatare un secondo tono polmonare accentuato concomitante a un tono aortico più debole e a una ipotensione arteriosa comune nell'infezione da bacillo d'Eberth. Il tutto senza astenia cardiaca apparente. Questo fatto spiegherebbe forse in parte i fenomeni congestivi degli apici polmonari assai frequenti in questa malattia. In seguito ad interventi operativi accompagnati da abbondanti perdite sanguigne noi abbiamo ancora constatato il medesimo fenomeno; è cosa nota come del resto si parli spesso d'accentuazione del secondo tono polmonare nelle anemie. Constantin Paul (6) nei casi clinici riferentisi a sindromi anemiche che gli permisero di descrivere il soffio anemo-spasmodico dell'arteria polmonare constata sempre con il soffio sistolico un secondo tono polmonare accentuato. Huchard (3) nel suo trattato sulle malattie del cuore dice che l'ipotensione arteriosa moderata s'accompagna a un indebolimento del 2° tono aortico, indebolimento che può coincidere con una accentuazione del secondo tono

polmonare. Alcune reazioni farmaco-dinamiche possono pure rivelarci l'esistenza possibile d'un meccanismo compensatorio tra la pressione aortica e la pressione polmonare. Si conosce da tempo l'azione depressiva che il nitrito d'amile esercita sulla circolazione generale, ma recentemente si è dimostrata pure l'azione favorevole a volte immediata che l'inalazione di nitrito d'amile esercita sulle emottisi. Come lo fa osservare il prof. Vaquez (10) « il fatto si spiegherebbe male se si considerasse il nitrito d'amile quale un medicamento che agirebbe in modo identico sulle due circolazioni polmonare e periferica. Ora si sa che il nitrito d'amile, amministrato per via intravenosa determina una elevazione della pressione nel piccolo circolo. I risultati terapeutici osservati s'accorderebbero meglio alla concezione degli autori i quali ammettono la vaso-costrizione polmonare ».

Noi abbiamo cercato se nei casi che si accompagnano d'ipertensione nel sistema aortico si potesse constatare un tono diastolico polmonare indebolito, testimonio d'una ipotensione probabile nella piccola circolazione. In qualche caso in cui nè una lesione mitrale nè l'enfisema polmonare poteva falsare l'osservazione clinica, ci è parso che l'accentuazione del secondo tono aortico s'accompagnasse di un indebolimento del secondo tono polmonare.

Noi abbiamo detto ci è parso e forse dovremmo essere ancora più circonspetti perchè se è facile di rilevare l'accentuazione del 2° tono polmonare comparandolo allo stesso tono aortico, altrettanto è difficile dire che il tono diastolico polmonare è diminuito visto che il tono diastolico aortico accentuato può propagarsi al focolaio clinico dell'arteria polmonare.

Dopo tutte queste considerazioni a noi sembra che il meccanismo compensatorio invocato tra la grande e la piccola circolazione non è una pura astrazione mentale e che forse delle ricerche sperimentali a questo riguardo non sarebbero prive di interesse.

Noi possiamo ora esporre l'interpretazione nostra sul meccanismo del ritmo di galoppo rammentando: 1° che il primo tono del cuore è dovuto alla vibrazione valvolare atrio-ventricolare e specialmente ch'esso ha luogo nella sistole del ventricolo alla fine del periodo di chiusura; 2° che l'aumento della pressione aortica s'accompagna a una diminuzione della pressione polmonare e viceversa.

Se il primo tono ha luogo alla fine del periodo di chiusura, ogni tono o rumore che può precederlo più o meno immediatamente non si produce di necessità durante la fase diastolica ventricolare.

Ora, come d'altronde il prof. Bard ha avuto cura di metter ciò in evidenza, fu la supposizione che il primo tono del cuore avesse luogo all'inizio stesso della sistole che ha fatto credere a Potain e ad altri autori che il tono addizionato fosse presistolico o diastolico, d'onde il nome di ritmo di galoppo presistolico o mesodiastolico secondo che questo tono aggiunto si separa più o meno dal primo tono normale. Se invece il primo tono del cuore, come noi l'abbiamo dimostrato, cade alla fine del periodo di chiusura, il tono aggiunto nel ritmo di galoppo può essere pure sistolico e aver luogo a un momento del grande silenzio, cioè alla fine, momento il quale non corrisponde alla diastole, ma alla sistole ventricolare afona. Se noi consideriamo per incominciare il ritmo di galoppo sinistro, noi sappiamo che

questo segno si riscontra sopratutto nelle ipertrofie del ventricolo sinistro, legate all'ipertensione arteriosa e alla nefrite cronica interstiziale. In questo caso il ventricolo sinistro, in seguito alle resistenze periferiche accresciute, può essere costretto durante la sistole di prolungare il suo periodo di chiusura per vincere la pressione aortica aumentata. Questo aumento nella durata del periodo di chiusura non si produrrà in modo evidente che a un certo momento, quando la forza di riserva del ventricolo si troverà diminuita sia per la richiesta subitanea di un lavoro troppo forte, sia dopo un lungo periodo di lotta accompagnato da conseguenti alterazioni miocardiche. Ne segue che il primo tono del ventricolo sinistro il quale cade alla fine del periodo di chiusura, sarà quindi ritardato. Se noi consideriamo invece ciò che si produce nel ventricolo destro, noi vediamo che in questo caso non vi è alcuna ragione che possa prolungare il periodo di chiusura.

Le considerazioni da noi fatte sul meccanismo compensatorio tra la pressione generale e la pressione polmonare ci permettono anzi di credere che in seguito all' ipotensione polmonare che accompagna l' ipertensione aortica il periodo di chiusura nel ventricolo destro sarà raccorciato. Ne seguirà dunque che la vibrazione valvolare tricuspidale la quale produce il primo tono nel ventricolo destro sarà in anticipo sulla vibrazione valvolare mitrale la quale produce il primo tono nel ventricolo sinistro. In altre parole, il tono aggiunto nel ritmo di galoppo sinistro non è altro che il primo tono del ventricolo destro, la vibrazione cioè della tricuspide, la quale anticipa sulla vibrazione valvolare mitrale. Noi spieghiamo il ritmo di galoppo mediante uno sdoppiamento del primo tono, il quale trovasi dissociato in seguito all'asincronismo delle due scosse atrio-ventricolari. La nostra interpretazione è dunque identica a quella vagamente indicata da Sibson (9), noi abbiamo però cercato di spiegarne il meccanismo.

A questo punto noi siamo costretti di fare qualche considerazione e di esaminare la teoria recente del prof. Bard e la teoria del raddoppiamento del primo tono sostenuta da d'Espine (2).

Tra le obiezioni fatte alla teoria dello sdoppiamento del primo tono come causa del ritmo di galoppo possono citarsi le seguenti: il tono addizionato non può essere un tono sdoppiato, l'asincronismo atrio-ventricolare sarebbe contrario alla fisiologia. Per quanto riguarda la prima obiezione noi vi risponderemo più tardi, quando si tratterà d'intenderci sopra il significato delle parole sdoppiamento e raddoppiamento. Quanto alla seconda è facile comprendere che l' asincronismo delle vibrazioni atrio-ventricolari non implica in alcun modo l'idea di emisistolia o di bigeminismo cardiaco.

Il fatto che l' apertura delle valvole semilunari aortiche e polmonari e in conseguenza le scosse atrio-ventricolari si producono a un momento diverso, non significa asincronismo della sistole ventricolare destra e sinistra. Per lo stesso fatto nessuno presentemente negherebbe lo sdoppiamento del secondo tono diastolico servendosi del pretesto che ciò implicherebbe una diastole destra o sinistra anticipata. La teoria sistolica recente del prof. Bard ammette che il tono aggiunto nel ritmo di galoppo è dovuto a una dissociazione tra il tono muscolare e la vibrazione

valvolare in seguito al prolungamento del periodo di chiusura nel ventricolo sinistro. L'origine muscolare del tono addizionato spiegherebbe la differenza di timbro esistente tra questo stesso tono e il tono seguente dovuto alla vibrazione mitrale. Se noi non ci inganniamo, è sopratutto questa differenza di timbro che ha condotto il prof. Bard ad ammettere che il tono addizionato è un tono muscolare. Ci sia permesso di dubitare sulla realtà di una differenza di timbro tra i due toni in questione, almeno in un buon numero di casi. A questo riguardo ci si deve intendere sopra il significato della parola timbro. Se si vuol dire che il primo tono è più sordo, più basso del tono seguente, noi siamo perfettamente d'accordo, ma in questo caso non si tratta di una differenza nel timbro, ma di una differenza nella intensità e nell'altezza del tono. Il primo tono, secondo la nostra esperienza, non differisce dal seguente in molti casi dal punto di vista del timbro, ma arriva al nostro orecchio come se lo si ascoltasse da lontano. Ora ciò non deve meravigliare se si accetta la nostra interpretazione, visto che esso sarebbe dovuto alla vibrazione della tricuspide, la quale per parecchie ragioni deve essere meno forte e meno alta della vibrazione mitrale. In primo luogo perchè la pressione intraventricolare destra è molto più debole della pressione intraventricolare sinistra, in secondo luogo perchè questa differenza s'accentua nelle condizioni patologiche che danno origine al ritmo di galoppo sinistro. In altri casi però, secondo la giusta osservazione del prof. Bard, esiste non solo una differenza di intensità tra il tono aggiunto e il tono seguente ma una differenza pure di timbro, quest'ultimo essendo più vibrato. A noi sembra che in tali condizioni il timbro diverso del tono della mitrale sia dovuto o all' inspessimento delle valvole mitrali, facile a comprendersi in soggetti arteriosclerotici, oppure alla modificazione che il tono dovuto alla distensione di un'aorta lesa può indurre nell'insieme fonico del tono mitralico.

Il fattore muscolare, come tono di contrazione, nell'origine del primo tono, a noi non pare probabile. La sistole ventricolare, e ciò fu detto precedentemente, si prolunga nelle più gran parte del piccolo silenzio, e la sua energia non s'indebolisce che verso la fine. Se il primo tono fosse dovuto pure a un elemento muscolare, esso dovrebbe occupare in parte, sebbene meno forte, il piccolo silenzio, ciò che non é. Se l'ipotesi del prof. Bard fosse vera il tono aggiunto dovrebbe sempre fondersi con la vibrazione mitrale se si riflette che nessuna ragione plausibile può farci supporre che la contrazione muscolare s' interrompa prima della vibrazione valvolare. Il tono aggiunto è invece spesso nettamente separato dal tono seguente ed è appunto questa modalità che ha permesso la denominazione primitiva di ritmo di galoppo e la distinzione di un ritmo di galoppo presistolico e mesodiastolico. Se si accetta infine questa ipotesi, come potrebbe interpretarsi il ritmo di galoppo in certe malattie acute nelle quali appunto si verifica un indebolimento del potere contrattile del miocardio ? In queste condizioni un prolungamento d'una certa intensità nel periodo di chiusura nella sistole ventricolare sinistra non è probabile in seguito all' ipotensione arteriosa. Il prof. Bard dice che allora la debolezza del muscolo degenerato « aumenta l' intensità del tono muscolare e lo rende più facilmente percettibile che allo stato normale ». Noi non ne comprendiamo il meccanismo.

La teoria sistolica di d'Espine interpreta il ritmo di galoppo mediante un raddoppiamento del primo tono dovuto a una contrazione del ventricolo sinistro fatta a riprese. Questa teoria spiegherebbe i differenti ritmi di galoppo come il ritmo in cui il primo tono è soltanto prolungato, *bruit renflé*, quello in cui il primo tono raddoppiato è appena accennato, *bruit de trot*, il ritmo infine in cui il primo tono doppio è netto *bruit de galop*. L'ipotesi di una sistole a riprese a noi sembra inaccettabile in primo luogo per sè stessa, secondariamente perchè presuppone un elemento muscolare fonico nella produzione del primo tono. È bensì vero che questa teoria si appoggia su dei tracciati cardiografici, nei quali è visibile un uncino sulla linea ascendente, uncino il quale tradurrebbe i due sforzi successivi della sistole ventricolare sinistra.

Nulla però ci autorizza a ritenere che una tale interpretazione sia esatta, essendo impossibile ammettere che l'uncino traduca una prima sistole del ventricolo sinistro interrotta e poi completata. Se cosi fosse bisognerebbe ammettere che il ventricolo ha lanciato una prima ondata di sangue nell'aorta, tono aggiunto, che le valvole semilunari si sono chiuse per riaprirsi di nuovo, tono seguente. In questo caso tra il tono aggiunto e il seguente dovrebbe intercalarsi il secondo tono aortico, il che non si verifica. È probabile che l'uncino sia dovuto al battito della punta del ventricolo destro, il quale coincide con la vibrazione della tricuspide, in anticipo sull'urto della punta del ventricolo sinistro sincrono con la vibrazione ritardata della mitrale. Noi abbiamo cercato di riprodurre in certi casi di ritmo di galoppo sinistro il tracciato di d'Espine senza riuscirvi e crediamo che ciò sia dovuto al fatto che l'apice del ventricolo sinistro ipertrofico ricopriva nella sistole l'apice del ventricolo destro di modo che solo la punta del ventricolo sinistro veniva in contatto della parete toracica. La spiegazione data sopra può forse pure interpretare la sistole *à double détente* di taluni autori e l'asserto di Potain il quale dice che il tono aggiunto del ritmo di galoppo è piuttosto un urto, un sollevamento e dà all'orecchio l'impressione piuttosto d'una sensazione tattile che d'una sensazione uditiva.

Se si accetta la nostra maniera di vedere l'interpretazione dei differenti ritmi di galoppo può essere facilmente compresa. Secondo le circostanze le quali possono ravvicinare o allontanare i due toni valvolari della tricuspide e della mitrale, è chiaro che il ritmo potrà essere appena abbozzato e tradursi mediante il primo tono prolungato o *renflé* di d'Espine, mediante il ritmo di trotto o il ritmo di galoppo. Nel ritmo di galoppo è chiaro pure che il tono aggiunto potrà sembrare presistolico o mesodiastolico secondo l'intensità della tachicardia e sopratutto secondo la lunghezza dell'intervallo che separa le due vibrazioni atrio-ventricolari dissociate.

Per quanto riguarda il ritmo di galoppo detto protodiastolico o postsistolico a noi sembra che una confusione sia stata fatta forse con altri ritmi a tre tempi, come per esempio il ritmo mitralico di Sansom Potain (8). Quanto al ritmo di galoppo destro, negato da taluni autori in modo assoluto, illustrato da Potain in certi disturbi gastro-epatici e legato a una ipertensione nel sistema polmonare, nulla ci autorizza a contestarlo. Il meccanismo sarebbe identico a quello del ritmo di ga-

loppo sinistro, l'ipertensione polmonare probabilmente associata a l'ipotensione arteriosa generale darebbe luogo in seguito a una più lunga durata del periodo di chiusura nel ventricolo destro, a una precessione della scossa mitralica sulla scossa tricuspidale. Se la nostra esperienza non ci ha permesso di constatarlo nelle condizioni morbose indicate da Potain, noi abbiamo invece nettamente ascoltato un ritmo di galoppo nel decorso d'una febbre tifoide e d'una difterite maligna. A noi sembra che in questi casi, come forse in molte malattie acute, il ritmo di galoppo non era un ritmo di galoppo sinistro, ma un ritmo di galoppo destro. Esso si associava infatti a l'ipotensione arteriosa, a una diminuzione del secondo tono aortico, a una accentuazione del secondo tono polmonare.

***

Nei trattati di patologia cardiaca, a proposito del ritmo di galoppo, si solleva sempre la questione della diagnosi differenziale tra questo ritmo e lo sdoppiamento o il raddoppiamento del primo tono. Per quanto concerne la diagnosi differenziale tra il ritmo di galoppo e lo sdoppiamento del primo tono, si assicura, con un lusso di particolari, che nello sdoppiamento i due toni sono assolutamente eguali e che l'intervallo che li separa è molto breve. Se si vuol sapere in quali condizioni ha luogo lo sdoppiamento del primo tono, i libri dicono che è molto raro, che si presenta in qualche caso fisiologico in seguito ai movimenti respiratori e a volte in qualche caso patologico. Quest'ultimi sono del resto i medesimi casi patologici nei quali s'incontra il ritmo di galoppo.

L'asserto che nello sdoppiamento i due toni sono assolutamente simili è un asserto puramente teorico. Se ci fosse possibile sopra un cuore normale d'isolare il primo tono del ventricolo sinistro dal primo tono del ventricolo destro, si troverebbe molto probabilmente ch'essi si distinguono almeno nella loro intensità e nella loro altezza. Se si considera che lo sdoppiamento del primo tono si presenterebbe in modo eccezionale, non si può a meno di pensare che la distinzione tra questo e il ritmo di galoppo può nascondere un errore d'interpretazione. Il fatto infine che alcuni autori trovano lo sdoppiamento nelle medesime condizioni morbose che accompagnano il ritmo di galoppo, prova che vi è confusione. Quanto all'asserto che l'intervallo il quale separa i due toni dello sdoppiamento è molto breve, esso non può servire di criterio differenziale, visto che nei ritmi di galoppo questo intervallo è pure a volte molto breve. Certo, il termine di ritmo di galoppo fu male scelto, è però consacrato dall'uso e se traduce bene il segno quando è evidente, non ne traduce invece i vari stati intermediari. Se non si vuol fare un giuoco di parole, ritmo di galoppo e sdoppiamento del primo tono significano la medesima cosa facendo tuttavia osservare che la denominazione di sdoppiamento completo o parziale potrebbe meglio caratterizzare le differenti modalità acustiche del ritmo in questione.

Per quanto riguarda il raddoppiamento del primo tono, devesi dire prima di tutto che molti autori lo comprendono nel senso della parola sdoppiamento. Per

evitare una confusione si è voluto fissare esattamente il significato delle due parole, ma perchè ogni confusione fosse realmente evitata bisognerebbe essere sicuri che le due differenze verbali corrispondono a due differenze reali semeiotiche. Se si accetta il termine raddoppiamento nel suo significato esatto, a noi sembra difficile comprendere che un medesimo tono possa ripetersi durante la stessa fase cardiaca a meno d'accettare la sistole a riprese di d'Espine. Se si aggiunge che il raddoppiamento del primo tono s'incontrerebbe secondo gli autori che l'ammettono, nelle medesime condizioni morbose che accompagnano il ritmo di galoppo, devesi ritenere che se le parole sono diverse, il meccanismo è lo stesso. In ultima analisi non può esistere per noi che uno sdoppiamento completo o parziale dal primo tono legato all'asincronismo dei due toni valvolari atrio-ventricolari. Secondo che i due toni sdoppiati sono più o meno vicini, secondo la precedenza del tono tricuspidale o mitrale, si avranno i ritmi di galoppo sinistro o destro e le loro varietà.

Ci sia permesso alla fine di questo lavoro di esprimere tutti i sensi della nostra gratitudine al nostro maestro dott. Vaquez, professore aggregato della Facoltà di medicina in Parigi, nelle cui sale abbiamo potuto profittare di un insegnamento clinico incomparabile unito alla più squisita gentilezza.

Conclusioni.

1. L'elemento muscolare non ha alcuna importanza clinica nel determinismo acustico del primo tono del cuore, il quale è dovuto sopratutto alla vibrazione delle valvole atrio-ventricolari. Il primo tono non si produce all'inizio della sistole, ma alla fine del periodo di chiusura in seguito alla scossa di rinculo prodotta dal passaggio brusco del sangue nei grossi vasi.

Questa stessa scossa trasmessa all'apice produce nel medesimo tempo il battito del cuore.

2. Devesi ammettere in modo generale un meccanismo probabile compensatorio tra la pressione aortica e la pressione polmonare, nel senso che l'aumento dell'una determinerebbe una diminuzione dell'altra e viceversa. Questo meccanismo compensatorio si produrrebbe secondo il rapporto che esiste già allo stato normale tra le due pressioni.

3. Il ritmo di galoppo sarebbe dovuto, secondo l'ipotesi formulata per il primo da Sibson, all'asincronismo dei due toni valvolari atrio-ventricolari, il loro sincronismo alla stato normale darebbe origine al primo tono del cuore.

4. Questo asincronismo è dovuto a una più lunga durata del periodo di chiusura in uno dei ventricoli. Se questo periodo è più lungo nella sistole ventricolare sinistra, la precedenza del tono tricuspidale determina il ritmo di galoppo sinistro; se lo stesso periodo è più lungo nella sistole ventricolare destra, la precedenza del tono mitrale determina il ritmo di galoppo destro.

5. La più lunga durata del periodo di chiusura nella sistole d'uno dei ventricoli è funzione dell'ipertensione aortica o polmonare e d'una diminuita forza di riserva del cuore.

6. L'intervallo più o meno lungo tra i due toni valvolari atrio-ventricolari sdoppiati, spiega le modalità acustiche differenti del ritmo di galoppo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bard. *Du bruit de galop de l'hypertrophie du coeur gauche, son mécanisme et sa signification clinique* (Semaine médicale, n. 20, 1906.
2. D'Espine. *Essai de cardiographie clinique pour servir à l'étude du premier bruit et des chocs multiples* (Rev. de méd., 1882).
3. Huchard. *Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte*, pag. 25 (Doin, Paris, 1899).
4. Mackenzie. *Diseases of the heart*, pag. 74 (London, 1908).
5. Marey. *La circulation du sang à l'état normal et dans les maladies* (Paris, 1887).
6. Paul. *Diagnostic et traitement des maladies du coeur* (Paris, 1887).
7. Potain. Clinique médicale de la Charité (Masson, Paris, 1895).
8. Sansom. (Med. Times and. Gaz., 9, VII, 1881).
9. Sibson. *Influence of Bright's disease on the heart and arteries* (The Lancet, 1874, pag. 437).
10. Vaquez. *Action pharmacodinamique et thérapeutique des nitrites* (Archives des maladies du coeur, n. 1, janvier 1908).

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVII Roma, maggio 1910 Vol. XVII-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Sulla anatomia patologica della Miastenia grave

per il dott. ALESSIO NAZARI, aiuto.

Il caso di miastenia grave, che ho avuto l'opportunità di studiare dal punto di vista anatomo-patologico, era un caso assolutamente tipico, studiato dal punto di vista clinico in modo completo dal dott. Bini nella scuola di Neuropatologia della R. Università di Roma diretta dal prof. F. Ghilarducci. Riferisco per intero la storia clinica dell'infermo, redatta dal dott. Bini, e già pubblicata nella Sezione pratica del giornale *Il Policlinico* nel 1906.

Anamnesi. — A... O..., di 57 anni, di Roma, vetturino (da giovane è stato fantino per 7 anni).

Il padre ha goduto sempre buona salute, ed è morto di 83 anni per polmonite. Sua madre, che era anche una donna sana, a 31 anni, in seguito a un forte dispiacere, ammalò di una psicosi a forma malinconica con accessi maniacali; morì due anni dopo in seguito a gravi ustioni. Di tre fratelli che l'infermo ha avuto, uno è morto in tenera età di malattia che non sa precisare, un altro a 22 anni di angina; una sorella è vivente, e gode ottima salute.

La nonna materna era alcoolista; tutti i fratelli del padre (erano 21) son morti quasi tutti in tarda età.

L'O... assicura di sapere di esser nato a termine e dopo gravidanza normale. Nega qualunque malattia della prima età, ad eccezione del vaiuolo; però ha sempre sofferto di epistassi sin da ragazzo, epistassi che si ripetevano anche più volte in un mese, ma che da circa quattro anni son cessate completamente. A 22 anni riportò ferita al vertice per una sassata, ma non ebbe disturbi nemmeno immediati; durante gli anni che fece il fantino è caduto più volte da cavallo, ma sempre senza conseguenze.

A 18 anni, per eccitarsi a coiti ripetuti, ingerì un forte miscuglio afrodisiaco (pepe, uova, marsala, ecc.), e dopo poco tempo (l'infermo vuol trovare tale nesso) s'accorse di un'eruzione cutanea diffusa su tutto il corpo, ma specialmente negli arti superiori; eruzione, tuttora esistente, che solo al principio aveva carattere pruriginoso. Tale manifestazione cutanea scomparve tre anni fa (e a questa scomparsa l'infermo addebita il suo presente male) in seguito a una serie di bagni di mare, ma poi è di nuovo ricomparsa.

A 22 anni, in seguito ad una violenta trazione sulle braccia (una grue lo trascinò in alto), provò forte dolore retrosternale, che persistè per vario tempo, e per circa un mese ebbe sputi striati di sangue. A 20 anni prese moglie, dalla quale ebbe parecchi figli, ma cinque di questi sono morti per convulsioni, uno per processo acuto a carico del mascellare superiore (?), tre furono aborti; gli altri tre figli viventi godono buona salute, solo uno è di temperamento facilmente irritabile.

È stato sempre masturbatore ostinato, ma non ha abusato di donne; forte bevitore (sino a 2 litri e mezzo al giorno); forte fumatore (8 sigari al giorno). Nega assolutamente lues e gli altri mali venerei. Poco prima che si iniziasse la presente infermità ebbe gravi dispiaceri d'indole finanziaria.

Nel carnevale 1903 (giovedì grasso), dice di aver molto sudato e di essersi poi raffreddato; cominciò a soffrire di scarsa tosse con espettorato, senza febbre, nè altri disturbi, tanto che seguitò a fare il suo mestiere. Però dopo 2-3 mesi avvertì senso di debolezza generale, che si andava stabilendo lentamente; si trattava di una facile esauribilità nei movimenti attivi; dapprima questo disturbo era limitato agli arti superiori (per esempio, guidando il cavallo, dopo poco gli cadevano le briglie di mano), mentre invece poteva camminare a lungo senza stancarsi. Dopo altri 3-4 mesi la facile esauribilità colpì anche gli arti inferiori, tanto che faceva gran fatica così a salire le scale (il che gli procurava affanno), che a scendere (racconta che le scendeva all'indietro appoggiandosi alla ringhiera).

Questa debolezza degli arti in questa prima fase presentava variazioni d'intensità e remissione per uno, pochi o molti giorni.

Un altro fatto fu l'impossibilità di compiere il coito come prima (riusciva solo di rado e incompletamente), però non se ne preoccupò molto.

Dopo circa due mesi dall'inizio della malattia gli accadde che un giorno mangiando provò un senso di soffocazione, come se il cibo gli fosse andato nelle vie aeree, divenne congesto, ma tutto cessò ingerendo dell'acqua calda; seguirono numerose eruttazioni che, dice l'infermo, lo sollevarono moltissimo.

Quest'attacco, rimasto isolato per molto tempo, si è ripetuto dopo 5 mesi (7 mesi circa dall'inizio) fino ad averlo tutti i giorni sia che mangiasse o no; seguiva sempre abbondante emissione di gas per la bocca.

Dal settembre 1903, essendosi aggravata la sua malattia, ha cessato completamente di fare il suo mestiere.

Era divenuto di carattere impressionabile, e certi giorni bastava, per esempio, udire delle grida e veder cadere un cavallo perchè tremasse, gli prendesse improvvisamente la sua debolezza, l'affanno e il cardiopalmo.

Da circa due mesi nella notte gli accadde spesso di svegliarsi a un tratto con forte dispnea (a tipo inspiratorio ?) per cui doveva correre alla finestra e muoversi per la stanza; dopo uno, due minuti cessava la dispnea, gli prendeva però immediatamente la sua solita debolezza generale ed espettorava poca sostanza giallastra; siccome ha notato che questi attacchi insorgono più frequenti quando la sera si alimenta con qualche cosa di solido, così da diverso tempo non suole prendere che una tazza di caffè.

Da diverso tempo s'accorse che non poteva più mangiare come prima, però i disturbi masticativi succedevano assai raramente, mentre da circa due mesi sono divenuti quasi giornalieri; dopo poco che ha cominciato a mangiare sente di non riuscire a muovere e a serrare le mascelle (specie quando si tratta di cibi solidi); dopo un breve riposo può di nuovo masticare, ma di lì a poco si deve arrestare e siccome ha la sensazione che la lingua rimanga inerte, è costretto colle dita a togliere i residui alimentari dalla bocca.

Il cibo, masticato grossolanamente o affatto, è sempre deglutito con una certa difficoltà provando l'infermo l'impressione di un serramento alla gola.

Non ha mai notato il refluire dei cibi solidi e liquidi dal naso, ma alle volte i liquidi gli cadono dagli angoli boccali, come pure, quando è esaurito, non riesce a espellere lo sputo che scola dalla bocca, e così la mattina spesso il suo cuscino ne è sporco.

A questi disturbi si associano anche contratture e spesso nella notte si è svegliato con l'impressione che gli battessero violentemente sotto la mandibola, e si è accorto di essersi morsa la lingua (dapprima sempre a destra, ora indifferentemente dalle due parti) però non ha fatto mai sangue. L'appetito si è mantenuto sempre buono. Da tre mesi a questa parte le funzioni intestinali, pel passato regolarissime, son divenute torpide (sino a 13 giorni di stipsi), prova senso molesto di peso all'addome, e riesce solo con gran difficoltà ad emettere gas per il retto.

Non ci sono mai stati disturbi notevoli della minzione, però l'infermo non può trattenere a lungo l'urina quando la vescica è piena, e sente il bisogno impellente di vuotarla.

Da circa un anno ha avvertito un indebolimento della vista, specie di sera, in cui alle volte non riesce a leggere i caratteri ordinari di stampa nemmeno a forte illuminazione.

Quattro mesi fa ha avuto anche diplopia in alcuni momenti della giornata, e non tutti i giorni; da due mesi non ne ha più. Da circa 40 giorni, specie la sera, dopo aver parlato a lungo, prova la sensazione che gli si ingrossi la lingua, e dice che non riesce più a snodare le parole, e allora parla elidendo delle sillabe e mozzando le parole; tacendo per un breve spazio di tempo, afferma che riparla bene di nuovo.

Alcune volte gli sembra di non udire.

La debolezza generale in questi ultimi tempi si è aggravata; alle volte non riesce a trasportare gli oggetti da un punto a un altro, non riesce a portare il cibo alla bocca, non può vestirsi, non può portare le mani ai capelli per pettinarsi, e rimane inerte, come paralizzato; riposatosi per brevi istanti, la mobilità torna, ma di nuovo si esaurisce; similmente per gli arti inferiori deve riposarsi molte volte nel cammino, e una o due volte è caduto per terra.

Se si trattiene a lungo alla finestra, prova senso di fastidio e di stanchezza alla nuca.

Rare volte ha avuto senso di formicolìo sotto le piante dei piedi. Mai vertigini.

Dall'inizio della malattia ha avuto qualche rara polluzione notturna (con sogni).

Da sei mesi il coito è impossibile.

L'infermo stesso fa notare che in mezzo a queste sofferenze continue, ha delle giornate nelle quali quasi tutti questi disturbi sono molto più lievi (rimanendo però costante la esauribilità dei muscoli masticatori, deglutitori e oculari) però, vedendo che la malattia non accenna a guarire, è divenuto di carattere facilmente irritabile, e ha espresso più volte idee suicide che sostiene però debolmente.

Esame obiettivo. — 24 giugno 1905. Individuo ben costituito, complesso e di alta statura; non presenta deviazioni a carico della colonna vertebrale, nè deformità nelle varie parti del corpo.

Fisonomia imbronciata come di persona scontenta.

Andatura. — Cammina inclinandosi leggermente a destra e a sinistra come se portasse dei pesi nelle mani; quando scende le scale (ciò che fa appoggiandosi alla

ringhiera) la gamba viene lanciata in avanti, e cade quasi come corpo inerte sullo scalino sottostante.

Stazione. — Messo in piedi colle punte riunite, ad occhi aperti, non riesce a star fermo, ma presenta leggere oscillazioni del tronco e contrazioni nei muscoli delle gambe (atassia statica); ad occhi chiusi (posizione di Romberg) l'infermo presenta leggeri movimenti incoordinati, e dice di aver l'impressione di cadere. Comandandogli di reggersi in equilibrio sopra una gamba sola non riesce nè colla destra, nè colla sinistra. Invitato a saltare non riesce a staccare i piedi da terra. Sdraiato bocconi si alza alla maniera dei miopatici puntando prima le mani per terra fino a mettersi in ginocchio, e da questa posizione non riesce a porsi in piedi che con grande difficoltà sollevando prima una gamba e poi (poggiando le due mani sulla coscia flessa) con grandi sforzi libera l'altro arto.

Stando a sedere, per alzarsi ha bisogno di poggiare le mani sui ginocchi.

Faccia. — Si notano delle particolarità, come contratture in molti dei muscoli facciali; così esiste un evidentissimo solco alla radice del naso, che l'accavalla, estendendosi quasi da un angolo interno di un occhio all'altro (indizio di contrazione del piramidale, muscolo dell'aggressione del Duchenne) e che spesso si accentua, e allora dà alla faccia un'impressione più imbronciata.

La fenditura palpebrale è più ampia a sinistra, perchè la palpebra inferiore è tratta in basso. I solchi partenti dall'angolo esterno dell'occhio sono più accentuati a destra. La plica cutanea partente dall'angolo interno dell'occhio, e che si dirige verso il zigoma a destra, è concava, mentre a sinistra è diretta.

A destra (all'unione del $\frac{1}{3}$ interno col $\frac{1}{3}$ medio delle guancie) si nota un leggero infossamento a direzione perpendicolare, che occupa un'estensione corrispondente alla distanza tra le pinne nasali destre e l'angolo del labbro,

Il solco naso-labiale a destra si prolunga sino a un po' al disotto dell'angolo labiale, e quest'ultima porzione rivela una contrazione del triangolare delle labbra; inoltre il solco naso-labiale verso il terzo medio del suo tragitto presenta un'altra piccola solcatura più interna e parallela.

Il solco naso-labiale sinistro è più profondo, e si arresta un po' al disopra del labbro.

Dai due angoli labiali partono due solchi diretti in fuori e in basso (contratture dei muscoli quadrati del mento), tanto che a sinistra, dove il solco è più accentuato, il labbro inferiore ha tendenza a rovesciarsi in fuori e in basso, mentre la pinna del naso e il labbro superiore a sinistra sono leggermente tirati in alto. Esiste una piccola plica a sinistra a metà del mento, in corrispondenza della pozzetta (contrattura dell'elevatura del mento).

Tutte queste fini contratture coincidono con quel che dice il malato, di sentirsi cioè in vari punti della faccia delle tirature; però, esaminato a lungo, non si scorgono scosse fibrillari, nè atrofie muscolari dimostrabili.

Naso normale non deviato.

Non dolore alla compressione dei punti di emergenza dei vari rami del trigemino.

Invitato a corrugare la fronte in pliche longitudinali, queste non sono simmetriche; però non si notano differenze tra le due metà nelle quantità e nelle profondità. Obbligando l'infermo a restare in questa posizione, poco dopo presenta diplopia bioculare, e prova forte stanchezza alla regione della nuca: accordatogli un breve riposo, può di nuovo rimanere in tale posizione, ma ben presto si ripetono gli stessi disturbi. Se gli si fanno chiudere gli occhi con forza, eseguisce l'ordine, ma dopo poco dice di provare un senso di tiratura e di tremore alla nuca. Obbligato a digrignare i denti, non si notano differenze tra la metà destra e la sinistra. Facendolo soffiare, sembra che l'aria esca più dal lato sinistro. Riesce a spegnere una candela a circa 50 cm. Non può però fischiare che incompletamente.

Velopendolo leggermente deviato verso destra. Archi palatini normali. Comandandogli di compiere la deglutizione a vuoto, la compie, benchè con difficoltà: impossibile fargli ripetere tale atto immediatamente dopo. Facendogli ingerire un sorso

d'acqua e ascoltando collo stetoscopio in corrispondenza dell'epigastrio, se ne percepisce l'arrivo nello stomaco dopo 8''.

Lingua protrusa e *in situ:* non deviata, nè atrofica; tutti i suoi movimenti normali: presenta qualche scossa isolata e irregolare: obbligato a tenerla protrusa per un certo tempo, prova forte senso di stanchezza alle arcate zigomatiche, e ad un certo momento ha l'impressione che gli venga bruscamente tirata in basso.

Oculomozione mono- e bilaterale normale. Invitato a guardare fisso in un punto, alcune volte ha attacchi di diplopia transitoria.

Fatto l'esame col vetro rosso, non si ha subito diplopia, ma dopo un poco (quando il malato è stanco della posizione) si mette in evidenza in qualunque posizione, ed è ora omonima, ora incrociata ed alterna, scomparendo e ricomparendo.

Si ha diplopia bioculare a luce naturale anche quando è costretto a guardare in alto. In alcuni momenti si ha leggero nistagmo.

I movimenti di flessione, di estensione e di lateralità del collo si compiono benissimo: facendoglieli ripetere più volte, accusa stanchezza e senso di tiratura alla nuca.

Tutti i movimenti dei muscoli del tronco e dell'addome normali.

Arti superiori. — Movimenti passivi normali (non c'è ipertonia muscolare); gli attivi sono anche normali, ma si esauriscono facilmente esercitandoli un po' a lungo, e l'infermo prova senso di contrattura (specie al gomito sinistro). Al dinamometro (piccolo circolo):
a destra 18, 10, 17,
e subito dopo riposo di 1':
a sinistra 20, 19, 20 ;
un altro saggio fatto alla fine dell'esame obbiettivo, quando il malato era stanco per gli esperimenti a cui è stato sottoposto, ha dato:
a destra = 10 ;
a sinistra = 14.
Messo colle mani nella posizione del giuramento, presenta dopo pochi istanti scosse grossolane, ma può rimanere in tale posizione per discreto tempo.

Arti inferiori. — Nulla di notevole nei movimenti passivi: gli attivi sono deboli in tutti i segmenti, specie la flessione della coscia sul bacino.

Riflessi. — Corneale e congiuntivale presenti; i riflessi delle pupille, che hanno media grandezza e forma regolare, sono ben conservati sia alla luce che all'accomodazione. Masseterino assente bilateralmente.

Faringeo e dell'ugola presenti.

Bicipitale presente d'ambo i lati; così i riflessi muscolari dell'avambraccio (evidente il fenomeno del medio, specie a destra).

Tricipitale presente a sinistra, assente a destra; vivaci a sinistra i riflessi del pugno, assenti a destra.

Cremasterici assenti (si provoca invece dolore alla compressione del nervo safeno interno).

Addominali e toracici assenti.

Rotulei presenti deboli: più evidenti a sinistra; non clono del piede, non Babinski ed assenti i plantari; non Oppenheim.

Sensibilità generale tattile, termica e dolorifica ben conservata in tutto il corpo.

Senso di direzione quasi normale (l'esercizio lo esaurisce presto). Senso di posizione normale, come pure il senso barico e lo stereognostico. Mancanza assoluta di atrofie. Circa i disturbi trofici: un'eruzione cutanea limitata agli arti superiori, specie nelle regioni estensorie, composta di macule rosee-giallastre e di papulette lenticolari desquamanti; un'abbondante desquamazione bianco-argentina esiste ai gomiti: l'eruzione è simmetrica.

Sensi specifici. — Campo visivo ristretto leggermente nei quadranti esterni: in esami consecutivi ha presentato leggere variazioni poco notevoli.

Visus ridotto circa a un terzo. Non esistono discromatopsie (solo i colori più pallidi sono percepiti con difficoltà).

Esame oftalmoscopico negativo.

Udito quasi normale: il tic-tac di un orologio da tasca è percepito bene sino a 25 cm.

Gusto e olfatto: l'acido, l'amaro, il salato e il dolce sono percepiti non sempre bene dalle due parti e con notevole ritardo; gli odori lo sono invece discretamente bene.

La corrente elettrica (faradica e galvanica) applicata sui muscoli e sui nervi si è comportata normalmente senza notevoli differenze tra le due metà.

Applicata la corrente faradica sui masseteri per ricercare la reazione di Jolly, è impossibile condurre a termine il saggio, perchè anche una corrente di media intensità (mm. 35 tra le due bobine) non è sopportata dal malato, che dice provare vivo dolore in corrispondenza delle arcate zigomatiche (tale dolore, benchè più lieve, è rimasto per alcuni giorni): però si può dire che dopo una breve applicazione non si è notato esaurimento.

Applicata a lungo la faradica su altri muscoli del corpo (muscoli avambraccio, eminenza tenar, ecc.), non si nota reazione di Jolly: i muscoli così trattati reagivano benissimo agli stimoli volitivi.

Nulla di notevole all'esame degli organi toracici e addominali. Urine normali.

8 luglio. — Esame delle urine (Albumina e zucchero assenti, indacano in discreta quantità, fosfati abbondanti. Urea = 17.55). Respirazione 32. Polso 68 un po' ampio. Peso del corpo kg. 78.600 (sei mesi fa dice che pesava kg. 115).

Diario. — 1° luglio 1905. Condizioni generali peggiorate. L'infermo non ha nemmeno quei periodi di sosta giornalieri. Non riesce più a vestirsi, a lavarsi. Stipsi ostinata, non vinta da clisteri nè da purganti. Essendosi sentito improvvisamente mancare le gambe, è caduto (5 luglio) e l'hanno dovuto rialzare.

9-15 luglio. Stispsi sempre ostinata, non vinta che incompletamente dai clisteri di glicerina. Oggi si percepiscono nettamente i disturbi della favella (dopo avergli fatto fare uno sforzo con gli arti superiori): parla muovendo poco le labbra e la lingua, ed elide alcune lettere (r, s); dopo poco il linguaggio torna normale.

Dopo 2 mesi di assenza è tornato a soffrire di diplopia intercorrente e di facile esauribilità della vista.

Facendosi stringere le mani dalle mani dell'infermo, si apprezza distintamente una rapida diminuzione della forza, specie a sinistra; dopo circa 2' si applica il dinamometro, che dà (piccolo circolo):

destra 13, dopo breve riposo 18;
sinistra 11, dopo breve riposo 22.

Riflessi muscolari e tendinei tutti presenti e abbastanza vivaci.

17-24 luglio. Perdura stipsi (di qualche vantaggio l'acqua di Janos); l'infermo accusa sapore fecaloide in bocca al mattino.

Maggiore esauribilità visiva, tanto che in certi momenti non distingue nemmeno i caratteri grandi di stampa, e ciò sin dal principio, sia dopo poco che legge. Diplopia a periodi.

Il 19 e il 20 luglio dice che le condizioni generali sono state migliori e l'esauribilità muscolare meno facile.

27-31 luglio. Condizioni generali quasi identiche.

Al dinamometro (piccolo circolo), a chiusura graduale e di seguito dà:

destra: 22, 23, 21, 12; riposo di 1': 15; riposo di 3': 15, 13, 16, 14, 13, 15;
sinistra: 25, 28, 20, 15; riposo di 1': 16; riposo di 3': 15, 15, 14, 12, 13, 14.

Non ha più diplopia. In questi giorni gli è occorso spesso di mordersi la lingua: questa, protrusa, oggi 27 luglio, è deviata leggermente verso sinistra, ma in esami successivi non si apprezza più tale deviazione.

1-9 agosto. Aumentata la debolezza generale; anche la vista s'esaurisce colla massima facilità tanto al mattino che alla sera. In questi giorni avverte senso di

pressione al torace sinistro. Nella notte (5-6) si è svegliato essendosi morsa la lingua.

Dice che i disturbi del linguaggio sono più facili.

In questi giorni ha tentato il coito inutilmente.

La sera del 5 per avere preso due uova a bere (non è solito a prendere che il solo caffè) appena coricatosi provò senso di soffocazione, poi dispnea intensa, l'attacco cessò dopo pochi minuti.

Si esamina nuovamente l'eruzione che aveva agli arti superiori e si nota come essa sia quasi del tutto scomparsa; residua ancora scarsa desquamazione localizzata ai gomiti.

10 agosto. L'infermo sentendosi sempre più debole, chiede di ricoverare in un ospedale; è indirizzato al « Policlinico Umberto I », dove è accolto nel VII padiglione (reparto del prof. U. Arcangeli).

11 agosto. S'inizia una cura di acido fosforico (gm. 2), trinitrina (due cucchiai di soluzione).

15-18 agosto. La diplopia disturba molto il malato. Sempre grave l'esauribilità generale. Perdura stipsi. La masticazione sempre difficile pei cibi solidi, non è così per i liquidi o semiliquidi; da tre notti è colpito da forte dolore profondo alla coscia (come se lo martellassero), dolore che al mattino finisce, e che non gli impedisce di camminare.

Il 16 agosto, dopo circa 4 anni (vedi storia), ha riavuto una discreta epistassi.

26 agosto. Men frequente la diplopia, ma grave esauribilità della vista alla lettura, gli altri disturbi quasi invariati.

7 settembre. Nulla di notevole. Da 4-5 giorni ha polluzioni notturne (si sospende la trinitrina); per 2-3 giorni ha avuto anche poliuria discreta.

15 settembre. Dice di sentire le sue condizioni generali migliori; sono anche diminuiti i disturbi oculari. Ieri, 14 settembre, ha avuto, dopo mangiato, un attacco di dispnea per alcuni minuti; si è alzato, e tutto è cessato coll'ingestione d'acqua calda.

30 settembre. L'infermo nota di nuovo un aggravamento, nei giorni passati ha avuto un nuovo attacco di dispnea per circa 10 minuti. I disturbi oculari quasi del tutto scomparsi, nei giorni decorsi ha avuto una crisi dispnoica per 3-4 giorni e delle polluzioni notturne.

Da qualche giorno si è iniziata una cura di formiato di soda.

Ai primi di ottobre si nota scomparsa di molte delle fini contratture nel campo dei muscoli mimici; permane il solco che accavalla il naso alla radice e i solchi che prolungano i solchi naso-labiali in basso e in fuori oltre l'angolo boccale.

11 novembre. Perdura la miastenia generale; ha avuto qualche altro attacco di dispnea cessato colla solita ingestione d'acqua calda. Diplopia solo di sera, però più grave l'esauribilità della vista alla lettura. Dice che mentre i cibi solidi, benchè con difficoltà, può mangiarli al mezzogiorno, alla sera gli è impossibile, da qualche tempo ha crisi di diarrea alternate con periodi di stipsi.

E' stata iniziata nuovamente la cura elettrica.

19 novembre. Ha emesso, con tosse ed espettorato, poche goccie di sangue. Altro attacco di dispnea.

Fin qui la storia clinica del dott. Bini.

Il 2 gennaio 1906 l'infermo entrò nel mio reparto nell'ospedale di Santo Spirito, dove rimase sotto la mia osservazione fino al 16 febbraio dello stesso anno. In questo breve periodo di tempo ho ripetuto l'intero esame obiettivo dell'infermo senza notare nulla di nuovo all'infuori di un graduale peggioramento dei principali sintomi, e particolarmente: aumento della debolezza dei muscoli facciali, masticatori, respiratori e degli arti; attacchi di debolezza cardiaca con dispnea e aumento della frequenza del polso (100-120) insorgenti ad ogni più piccolo sforzo; lievi edemi degli arti inferiori; aumentata frequenza degli accessi di soffocazione, che si manifestavano ogni volta che l'infermo provava a ingerire qualche cibo solido o anche spontaneamente, sopratutto durante la notte; aggravamento della stitichezza ed esagerazione

di uno stato di angoscia che spinse l'infermo ad uscire ad ogni costo dall'ospedale il giorno 16 febbraio.

Tre giorni dopo vi era ricondotto d'urgenza in preda ad un gravissimo accesso di soffocazione, durante il quale moriva appena entrato nella sala d'osservazione.

L'autopsia eseguita da me 30 ore dopo la morte, diede il seguente risultato:

Individuo di statura alta, con masse muscolari bene sviluppate e pannicolo adiposo sottocutaneo abbondante. Torace in posizione inspiratoria. Macchie ipostatiche rosse circoscritte alle parte posteriori del tronco. Assenza dei fenomeni della putrefazione. Cornee lucide e trasparenti. Nella regione perineale in corrispondenza della piega fra la natica e la coscia di destra si nota la presenza di un tumoretto peduncolato rivestito di cute normale, della grandezza di una piccola noce e di consistenza molle. Rigidità cadaverica conservata negli arti inferiori.

Calotta cranica normale. La dura madre, leggermente aderente alla calotta cranica è d'aspetto normale e normalmente tesa. Leptomeningi e vasi meningei normali. Mantello, tronco cerebrale e cervelletto congesti; nervi cranici normali. Ipofisi normale.

Colonna vertebrale normale. Nello speco vertebrale è contenuta una notevole quantità di tessuto grassoso. Dura madre spinale normale. Nello spessore dell'aracnoide si notano per tutta l'estensione del midollo spinale numerose concrezioni calcaree di varia grandezza e di forma irregolare. Vasi sanguigni spinali, midollo spinale, radici nervose e gangli intervertebrali d'aspetto normale.

All'apertura della cavità toracica si noto infiltrazione grassa dei muscoli intercostali; enorme accumulo di tessuto grassoso nel mediastino anteriore e nello spessore di esso; nella regione del timo presenza di alcuni corpicciuoli rotondeggianti di piccole dimensioni aventi l'aspetto di gangli linfatici. Visceri toracici in posizione normale. Il pericardio, d'aspetto normale, contiene scarso liquido citrino limpido. Cuore considerevolmente aumentato di volume e dilatato in totalità, del peso di gm. 550. Valvole aortiche sufficienti alla prova dell'acqua. Miocardio e apparecchi valvolari d'aspetto normale. Il miocardio dal ventricolo sinistro ha uno spessore massimo di cm. 3 e quello del ventricolo destro di cm. 1. Lieve endoaortite iperplastica della porzione ascendente dell'aorta e lieve sclerosi del ramo discendente dell'arteria coronaria sinistra, la quale però si presenta pervia e di calibro normale fino alla punta del cuore. Aderenze pleuriche fibrose antiche parziali a sinistra. Polmoni gonfi ed enfisematosi con edema acuto.

Visceri addominali in posizione normale. Fegato del peso di gm. 2400, di forma normale, congesto. La milza del peso di gm. 415 con capsula fibrosa ispessita, non tesa, si presenta al taglio ricca di sangue e ha un aspetto variegato, che ricorda quello del fegato noce moscata. I reni, del peso complessivo di gm. 420 hanno la capsula adiposa assai ricca di grasso. La loro capsula fibrosa, non ispessita, si lascia facilmente distaccare, e la superficie esterna dei reni si presenta liscia con qualche piccola depressione cicatriziale. Sulla superficie di sezione le due sostanze, corticale

e midollare, notevolmente iperemiche sono poco distinte fra loro, ma non presentano alterazioni apparenti. Capsule surrenali normali. Stomaco di volume e d'aspetto normale con lieve congestione della mucosa. Intestino normale. Pancreas normale. Vescica orinaria e organi genitali normali.

Organi del collo normali. La tiroide congesta, ma d'aspetto normale, pesa gm. 40. Paratiroidi normali. Grave endoaortite ateromatosa con calcificazioni e ulceri ateromatose diffuse a tutta l'aorta e alle arterie iliache e femorali.

Arteriosclerosi periferica. Occhi ed orecchi normali. Midollo osseo dell'omero e del femore giallo con strie rossastre nelle diafisi e rosso nell'epifisi. Midollo osseo delle costole e delle ossa spugnose rosso.

Tutti gli organi provenienti dall'autopsia opportunamente fissati vennero sottoposti ad un diligente esame isto-patologico che diede i seguenti risultati:

Del sistema nervoso centrale furono studiati: porzione delle circonvoluzioni paracentrali, l'intero tronco cerebrale in serie, il cervelletto e il midollo spinale nelle sue varie porzioni coi metodi seguenti: Ramon y Cayal, Nissl, ematossilina ed eosina, Weigert-Pal semplice e combinato colla fucsina picrica; con risultato negativo riguardo a malformazioni ad alterazioni degenerative e infiammatorie. Ho rilevato soltanto nelle sezioni trasverse dei vasi sanguigni del cervello un aumento di leucociti circolanti, specialmente dei polinucleati, scarsi granuli di pigmento ocraceo inclusi negli elementi del tessuto avventiziale dei vasi arteriosi maggiori delle circonvoluzioni cerebrali e chiusura del canale centrale nelle parti inferiori del midollo spinale per proliferazione degli elementi ependimali. Ugualmente negativi riuscirono: l'esame del sistema nervoso periferico (gangli intervertebrali, nervi oculo-motori, facciali, vaghi, brachiali, ulnari, radiali, sciatici e crurali) e l'esame del simpatico cervicale, eseguiti coi metodi di Marchi, Weigert, ematossilina-eosina e carminio. Anche l'esame istologico della retina, nel nervo ottico, della cute della faccia e degli arti, diede risultato negativo.

Dei muscoli striati dello scheletro furono studiati da ambo i lati: il frontale, il sopraorbitario, il palpebrale, gli zigomatici, l'orbicolare della bocca, il massetere, lo sternocleidomastoideo, i muscoli del palato molle e del faringe, gli intercostali, il diaframma, il deltoide, il bicipite brachiale, il flessore comune superficiale delle dita, i muscoli delle eminenza tenar e ipotenar, i glutei, i quadricipiti estensori della gamba, il tibiale anteriore e i gemelli. Frammenti di questi muscoli furono fissati parte in alcool, parte in liquido di Müller e in Müller-formolo e colorati con ematossilina ed eosina, carminio picrico, safranina, Unna-Pappenhein, Gram.

L'esame isto-patologico riuscì positivo soltanto pei muscoli oculari, temporali, masseteri, sterno-cleidomastoidei; diaframma e muscoli intercostali. Si ebbe in questi muscoli il caratteristico reperto descritto da Weigert-Laquer, da Goldflam e dagli osservatori successivi, consistente nella presenza fra le fibre muscolari di focolai cellulari irregolarmente distribuiti, di forma generalmente fusata, talora rotondeggiante,

di dimensioni variabili fra micron 750×150 e 200×150, col diametro maggiore parallelo all'asse longitudinale delle fibre muscolari, spesso con una evidentissima disposizione perivasale rispettto ai piccoli vasi muscolari, e costituiti quasi esclusivamente da elementi simili in tutto a linfociti piccoli, ai quali trovavansi commisti in piccolissimo numero cellule plasmatiche, elementi dell'avventizia e dei vasi e nuclei del sarcolemma. In questi elementi non ho mai trovato traccie di cariocinesi, nè alterazioni regressive manifeste. Gli accumuli cellulari descritti avevano sede specialmente nello spessore dei fasci muscolari, talora anche alla periferia dei fasci muscolari stessi al disotto del perimisio. La ricerca di germi nell'interno dei focolai cellulari diede risultato completamente negativo. In massima vicinanza dei focolai cellulari le fibre muscolari erano il più spesso perfettamente normali; talora invece si notava in esse proliferazione nucleare, con disposizione dei nuclei in serie lineare e atrofia più o meno accentuata della sostanza contrattile, che in talune fibre lasciava riconoscere soltanto la striatura longitudinale. Anche lontano dai focolai linfocitari era dato di riscontrare qua e là, con distribuzione irregolare, scarse fibre muscolari aventi i caratteri dell'atrofia semplice e con alterazioni regressive, consistenti nella scomparsa semplice della striatura trasversale o nella fibrillazione longitudinale delle fibre con nuclei allungati. Il numero degli accumuli cellulari e le alterazioni delle fibre muscolari non erano uguali in tutti i muscoli nei quali furono riscontrati, ma si presentavano in ordine decrescente nei muscoli intercostali, oculari, temporali, masseteri, sterno-cleido-mastoidei e diaframmatici. Nei muscoli intercostali, che ne contenevano in media da 2 a 4 per sezione microscopica, si notava anche la presenza di una infiltrazione di tessuto grassoso tra le fibre muscolari. All'infuori degli accumuli cellulari, che si trovavano attorno ai vasi sanguigni minori, non riscontrai alterazioni di sorta a carico dei vasi sanguigni e linfatici e dei nervi propri dei muscoli.

Particolarmente notevoli furono i risultati dello studio istologico del miocardio eseguito sopra sezioni a tutto spessore delle pareti delle varie cavità cardiache. Riscontrai alterazioni nel solo miocardio del ventricolo sinistro, consistenti nella presenza di numerosi accumuli cellulari perfettamente uguali a quelli dei muscoli striati dello scheletro, nel tessuto grassoso sottoepicardico e negli strati più superficiali del miocardio. Gli accumuli cellulari miocardici non si approfondivano più di 2 mm. nello spessore del miocardio. I focolai sottoepicardici si presentavano nelle sezioni microscopiche condotte perpendicolarmente alla superficie dell'epicardio di figura allungata e irregolare, adattantisi, come il tessuto grassoso che li conteneva, alle anfrattuosità dei fasci muscolari del sottostante miocardio. Le loro dimensioni oscillavano fra micron 200×150 e micron 1000×200 o per 300, e appariva sempre evidente la loro sede perivasale. Ad ogni accumulo cellulare sottoepicardico si vedeva corrispondere generalmente la presenza di un accumulo nello spessore del miocardio, ed occorreva con frequenza di sorprendere nelle sezioni la continuazione diretta del fo-

laio sottoepicardico col focolaio miocardico lungo i setti connettivali ed i vasi sanguigni. Altre volte il primo appariva diviso dal secondo da esile strato di miocardio d'aspetto normale. L'aspetto degli accumuli cellulari del miocardio era vario. In alcuni prevaleva l'infiltrazione linfocitaria senza notevoli alterazioni del tessuto muscolare e interstiziale; in altri l'infiltrazione linfocitaria era molto meno densa, ed erano invece più manifeste le alterazioni del miocardio, consistenti in modico aumento del connettivo interstiziale ed in alterazioni regressive atrofiche, ma non degenerative, delle fibro-cellule muscolari, che da un lieve grado di atrofia giungevano sino alla scomparsa completa delle fibro-cellule stesse. Tanto nei focolai sottoepicardici che nei miocardici appariva quasi sempre evidente la loro sede perivasale. All'infuori delle alterazioni descritte nelle parti più superficiali del ventricolo sinistro non ne riscontrai altre nel miocardio delle rimanenti sezioni cardiache. Rilevai soltanto l'esistenza di una lieve sclerosi dei vasi propri del cuore senza diminuzione del loro calibro.

L'esame microscopico della lingua dimostrò l'assenza completa di accumuli cellulari e di accumuli muscolari. Notai solo una ricca infiltrazione parvicellulare di alcune delle glandole mucipare della mucosa linguale con notevoli alterazioni regressive e necrotiche degli elementi glandolari.

Lo studio istologico del sistema muscolare liscio (esofago, stomaco, intestino) non rivelò alterazioni di sorta.

L'esame microscopico di numerose sezioni del grasso retrosternale, comprendenti i noduli d'aspetto linfoide già decritti, che misuravano da 4 a 5 mm. di lunghezza per 2-3 di larghezza, li dimostrò costituiti da tessuto timico. Tali noduli timici, che avevano costantemente sede in vicinanza di vasi arteriosi, non presentavano una membrana connettivale involgente. ma avevano contorni incerti, ed alla loro periferia i linfociti del tessuto timico si infiltravano fra le cellule del connettivo grassoso circostante. I vari noduli timici apparivano collegati fra loro da esili cordoni di lunghezza spesso notevole, che risultavano costituiti da cellule fusate e da cellule epitelioidi, e nel loro decorso lasciavano riconoscere qua e là fessure allungate, che non avevano l'aspetto caratteristico di vasi sanguigni o linfatici, e che erano ripiene di linfociti. La descritta disposizione ed il modo di connessione dei noduli fra loro ricordava la distribuzione a rosario attorno al cordone centrale o midollare dei lobuli del timo fetale. Come ho detto, i noduli presentavano la struttura del timo; però non era manifesta in essi la distinzione in follicoli con zona corticale e midollare. Si vedevano bensì su di un fondo più chiaro, costituito da una tenue trama connettivale, ripiena di linfociti, non molto stipati fra loro, cordoni più scuri di vario spessore, nei quali, commisti ai linfociti stipati, si vedevano cellule epitelioidi e i caratteristici corpi di Hassal normalmente costituiti di dimensioni varie fra micron 40×50 e micron 90×130 in numero parimente variabile fra 10 e 20 per ogni nodulo timico.

Il risultato dell'esame istologico degli altri organi, eseguito come quello del timo con vari metodi di fissazione (alcool assoluto, sublimato, Flemming) e di colorazione (ematossilina od emallume ed eosina, carminio, safranina, Unna-Pappenheim, ecc.), è stato il seguente: Polmoni normali, all'infuori di una grave bronchite purulenta con desquamazione dell'epitelio della mucosa bronchiale; fegato da stasi con atrofia di vario grado delle cellule epatiche, alcune delle quali presentavano degenerazione grassa; milza normale con follicoli grossi e polpa iperemica; reni normali, all' infuori della metamorfosi fibrosa di alcuni glomeruli malpighiani; capsule surrenali normali; in alcuni punti della sostanza midollare si scorgevano piccoli e scarsissimi accumuli perivasali di elementi mononucleati; esofago, stomaco, intestino tenue e crasso normali; pancreas normale; glandole linfatiche normali; tiroide e paratiroidi normali; ipofisi normale. L'esame microscopico del tumoretto cutaneo peduncolato della regione perineale dimostrò trattarsi di un lipoma. Testicoli normali con spermatogenesi abbastanza attiva.

Midollo osseo diafisario del femore e dell'omero in parte grasso, in parte in attività emopoietica.

In tutti gli organi riscontrai nel sangue contenuto nei vasi sanguigni un discreto grado di leucocitosi mista.

Riassumendo: il reperto anatomo-patologico del mio caso, che, come risulta dalla storia clinica, era un caso assolutamente tipico di miastenia grave, ha in comune, colla maggioranza dei casi fino ad oggi studiati, l'assenza di lesioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico, la presenza nei muscoli dei particolari focolai cellulari e la persistenza del timo.

È certamente utile, prima di qualsiasi altra considerazione, stabilire con precisione il grado di frequenza delle dette alterazioni nei 55 casi con reperto anatomo-patologico più o meno completo, il mio compreso, per poter dare ad esse il giusto valore, nella interpretazione di un'affezione, sulla etiologia e sulla patogenesi della quale regna ancora molta oscurità.

Lo spoglio dei 55 casi in ordine al reperto anatomo-patologico: 1° del sistema nervoso centrale; 2° del sistema nervoso periferico; 3° del sistema muscolare; 4° del timo; 5° del rimanente dell'autopsia dà il seguente risultato:

Il reperto anatomo-patologico del sistema nervoso centrale fu assolutamente negativo in 30 casi; negativo con piccole emorragie terminali in 9 casi; con una cisti emorragica antica in 1 caso; si ebbe cromatolisi e lievi alterazioni di altra natura delle cellule nervose in 7 casi; in 1 solo caso si riscontrarono gravi alterazioni cellulari; in 3 casi fatti infiammatorî meningei e cerebrali; in 4 casi lievi alterazioni di sviluppo. Il numero considerevole di casi, circa il 75 %, il cui reperto si può considerare come negativo, ha un valore particolare, poichè comprende molti dei casi studiati nell'ultimo decennio con tutti i metodi più fini della tecnica istologica moderna. Inoltre nel maggior numero dei casi, con reperto patologico posi-

sitivo, questo era così scarso o di tale natura da non potere essere messo in rapporto colla sindrome miastenica.

Il reperto anatomo-patologico del sistema nervoso periferico non è ricordato in 12 casi e non fu eseguito in 4. Dei 39 casi in cui venne eseguito, e in parecchi di questi in modo completo sotto ogni rapporto, in 33 fu completamente negativo, quindi circa nell'87 %; e solo in 6 si riscontrarono alterazioni atrofiche di grado leggero delle fibre nervose; in uno di questi casi si riscontrarono accumuli cellulari nel nervo frenico e nel vago, e in un altro accumuli linfocitari fra le cellule nervose dei gangli spinali.

I reperti anatomo-patologici dei muscoli e quelli del timo, per una certa reciproca corrispondenza, devono essere considerati insieme, e vanno distinti in due gruppi principali. Un primo gruppo comprende quelli che precedettero la scoperta di Weigert-Laquer dei particolari accumuli di cellule linfoidi nei muscoli, scoperta della quale Goldflam nel suo scritto del 1902 rivendica a sè la priorità, riferendosi ad una monografia del suo assistente dott. Urstein comparsa nel 1900, e un secondo gruppo che comprende quelli che seguirono a tale scoperta.

Dei 24 casi del primo gruppo il reperto anatomico dei muscoli risultò normale in 10, non è ricordato, o non fu studiato in 12. In uno dei due casi rimanenti nel quale fu studiata la sola lingua, si riscontrò aumento del tessuto grassoso, atrofia e infiammazione; nell'altro si riscontrò col metodo di Marchi degenerazione granulo grassosa dei muscoli della lingua e della laringe. In tutti i 24 casi non è fatta parola del reperto anatomico del timo.

Il gruppo dei 31 casi che seguirono cronologicamente il caso di Weigert-Laquer va diviso a sua volta in 4 gruppi, sempre secondo il vario reperto anatomico dei muscoli e del timo.

Il primo di questi comprende 5 casi, in 4 dei quali i muscoli non furono esaminati. L'esame del timo non fu eseguito in un caso e non è ricordato negli altri 3. Nel 5° caso il reperto anatomico dei muscoli non è ricordato, mentre è notata l'assenza del timo.

Un secondo gruppo comprende 4 casi nei quali i muscoli risultarono normali all'esame anatomico; nei due primi non è detto quanti, nè quali muscoli fossero esaminati; nel 3° furono studiati soltanto il cuore e il gastrocnemio. Nel 4° ne fu studiato un certo numero. Il timo era ingrandito nel 1° e nel 4° caso, assente nel 2°, non ricordato nel 3°.

Nel terzo gruppo di 5 casi l'esame istologico dei muscoli rivelò alterazioni atrofiche e degenerative non gravi delle fibre muscolari, e in un caso soltanto leucocitosi del sangue contenuto nei vasi dei muscoli e del cuore. In tutti fu sottoposto all' esame istologico un numero assai limitato di muscoli (da 1 a 4 per caso). Il timo era persistente in un solo caso e pesava 8 gm.; era assente in 2 casi, e non è ricordato negli altri due.

Il quarto gruppo comprende 17 casi che hanno in comune il reperto positivo nei muscoli degli accumuli cellulari di Weigert-Laquer-Goldflam, ma un reperto vario del timo. Questo in un caso non è ricordato, e in 3 casi era assente. In altri 7 casi si aveva persistenza del timo di dimensioni più o meno considerevoli, avuto riguardo all'età degli individui. In 4 casi esistevano tumori del timo, e in 1 caso un linfosarcoma del polmone.

Riassumendo: dopo il caso di Weigert-Laquer il reperto degli accumuli cellulari nei muscoli risultò positivo circa nel 65 % dei casi, nei quali i muscoli stessi furono esaminati, e il reperto riguardo al timo, prescindendo dai casi nei quali non è ricordato, fu positivo circa nel 56 % dei casi. Quello che rimane del reperto anatomo-patologico oltre il reperto del sistema nervoso, dei muscoli e del timo non offre in tutti i 55 casi finora pubblicati, il mio compreso, alcuna alterazione che possa verosimilmente mettersi in rapporto, nello stato attuale delle nostre conoscenze, colla forma miastenica. Non credo che si possa attribuire alcun significato al reperto di accumuli linfocitari in altri organi all'infuori dei muscoli e del cuore (capsule surrenali, fegato, pancreas, tiroide, ganglio spinale) descritto da Buzzard e da altri osservatori, trattandosi di un reperto assai comune, non solo in forma patologiche svariate, ma anche in condizioni completamente normali. Nè ritengo sufficientemente fondata sul pallore dei muscoli, notato da alcuni osservatori nella miastenia, l'ingegnosa teoria della prevalenza in questo forma morbosa delle fibre muscolari pallide sulle rosse, proposta da Knoblauch colle dovute riserve.

Come dicevo da principio, la questione dell'anatomia patologica della miastenia si riduce a stabilire il significato da darsi ai reperti anatomo-patologici del timo e dei muscoli. Un reperto positivo del timo nel 55 % dei casi che seguirono la scoperta di Weigert-Laquer-Goldflam non può a meno di impressionare anche pel fatto che è suggestivo il pensiero di riferire una forma misteriosa quale è la miastenia ad un'alterazione di un organo parimente misterioso quale il timo. Considerato poi da vicino il reperto anatomico del timo sembra perdere molto della sua importanza.

Fra i 16 casi con reperto anatomico positivo del timo abbiamo visto come in 4 casi fossero descritti tumori di quest'organo. Ma si trattava di tumori propriamente detti? Le descrizioni che ne dànno i rispettivi osservatori permettono di dubitarne seriamente. I tumori del timo, che secondo l'espressione di Aschoff, è accanto al midollo osseo: « das Geschwulstärmste Organ des Körpers » prescindendo dai lipomi, dai dermoidi, dalle cisti e dalle formazioni leucemiche e pseudo-leucemiche, sono i sarcomi, tumori maligni per il loro accrescimento infiltrativo e per la produzione di estese metastasi. Nessuna delle produzioni descritte nei 4 casi presenta tali caratteri di malignità. Si tratta di formazioni di piccole dimensioni cioè: di cm. 5 di lunghezza e larghezza, e di cm. 3 di spessore nel caso di Weigert-Laquer; nel caso di Hun Bloomer e Strecter ho trovato detto solo che si trattava di proliferazione degli elementi cellulari del timo; del peso di gm. 59.4

nel caso 5° di Buzzard, del peso di gm. 20 nel caso di Mandlebaum e Celler che diagnosticarono un linfoangioendotelioma periteliale (?); del peso di gm. 36 nel caso di Boudon. Tali formazioni non avevano affatto carattere infiltrativo, nè avevano dato luogo a metastasi, ove non si vogliano considerare come tali gli accumuli cellulari dei muscoli, dei quali mi occuperò in seguito. Nel caso di Goldflam e Flatau sono del tutto incerte le origini della natura del tumore destro. Quale valore dobbiamo ora attribuire alla persistenza del timo nei 12 casi in cui fu descritta? Per le osservazioni di molti autori e specialmente in seguito alle scrupolose ricerche di Hammar, recentemente confermate da Ronconi, è ormai accertata la persistenza del timo fino all'età più avanzata. I due ultimi autori hanno raccolti in tabelle i pesi del timo nelle varie età della vita, giungendo a risultati concordi:

Peso del timo nelle varie età della vita.

Secondo J. A. Hammar.

	Peso		
	medio — gr.	minimo — gr.	massimo — gr.
Neonati	13.26	7.6	25.88
Da 1 a 5 anni	22.98	8.5	49.00
» 6 a 10 »	26.1	20.0	30.0
» 11 a 15 »	37.52	20.0	52.0
» 16 a 20 »	25.58	15.2	47.0
» 21 a 25 »	24.73	7.3	45.0
» 26 a 35 »	19.87	4.29	30.0
» 36 a 45 »	16 27	8.2	28.0
» 46 a 55 »	12.85	2.5	21.0
» 56 a 65 »	16.08	5.6	30.0
» 66 a 75 »	6.0	3.0	8.0

Secondo T. L. Ronconi.

	Peso		
	medio — gr.	minimo — gr.	massimo — gr.
Feti immaturi e nati a termine	7.600	0.120	10.860
Neonati	10.216	4.875	20.000
Da 1 a 5 anni.	16.750	6.420	33.500
» 5 a 10 »	21.500	10.000	34.000
» 11 a 15 »	28.250	24.500	37.000
» 16 a 20 »	20.760	16.500	30.500
» 21 a 25 »	18.310	15.500	21.000
» 26 a 35 »	14.840	10.000	23.700
» 36 a 45 »	13.300	11.000	19.500
» 46 a 55 »	9.660	4.000	16.450
» 56 a 65 »	12.080	4.500	18.300
» 66 a 75 »	5.080	2.000	8.000

Riferendomi ai loro dati, risulta evidente che nei 12 casi di miastenia il timo persistente non aveva un peso, nè un volume superiore ai pesi e ai volumi massimi trovati in individui non miastenici della stessa età dei pazienti. Inoltre i reperti istologici del timo persistente nella miastenia non differiscono per nulla dai reperti istologici esattamente descritti e figurati da Hammar in individui normali e da lui designati coi nomi di: tipo giovanile, tipo virile e tipo senile del timo. Ciò risulta in modo particolarmente evidente anche dai preparati microscopici topografici del mio caso. In base a tali considerazioni anatomiche non credo che alla persistenza del timo, o ai cosidetti tumori di questa glandola riscontrati nella miastenia, possa attribuirsi alcun significato nella interpretazione patogenetica della forma morbosa.

Riguardo al reperto isto-patologico degli accumuli cellulari nei muscoli, e mi limito a parlare di questi perchè mi sembra che le alterazioni delle fibre muscolari

striate siano di natura secondaria, abbiamo visto come esso sia stato positivo nel 65 % dei casi, che seguirono cronologicamente il caso di Weigert-Laquer. Se però si tien conto di quello che ho già fatto rilevare, che cioè dei 14 casi, nei quali il reperto dei muscoli risultò negativo, i muscoli o non furono esaminati microscopicamente, o lo furono in troppo scarso numero, la percentuale sale al 100 %, e il reperto, avuto riguardo anche ai numerosi risultati positivi ottenuti per biopsia, deve essere ritenuto come costante della miastenia grave, e, contrariamente all'opinione di Chvostek, non solo costante, ma anche caratteristico e in certo modo specifico. Infatti le descrizioni istologiche degli accumuli cellulari nei muscoli date dai diversi autori nei singoli casi sono identiche anche nei più minuti particolari.

Quale è ora il significato di questi accumuli cellulari? Goldflam nel suo lavoro, che seguì a breve distanza quello di Weigert-Laquer, enunciava già le due ipotesi intorno alle quali ancora oggi discutono i vari autori: si tratta di focolai metastatici o di focolai infiammatorî? Si comprende come gli autori che hanno diagnosticato un tumore del timo siano più favorevoli alla prima ipotesi, e come gli autori che trovarono un timo in involuzione o del tutto scomparso accettino la seconda. Nello stato attuale delle nostre conoscenze non credo che lo studio istopatologico diretto possa risolvere la questione. Nessuno dei competenti, ai quali Goldflam mostrò i suoi preparati, fu capace di spiegare il significato degli accumuli cellulari, e Ziegler stesso, cui Link diede ad esaminare i suoi preparati, non fu in grado di pronunciarsi sulla loro natura. Non credo affatto sufficiente il reperto di plasma-zellen e di mast-zellen, fra gli elementi degli accumuli cellulari, a giudicare questi, come vorrebbe Frugoni, di natura infiammatoria.

Non si può negare che, per la loro forma e per la loro sede esclusivamente perivasale, gli accumuli cellulari abbiano un aspetto che ricorda qnello dei focolai metastatici. Tale aspetto era particolarmente evidente e suggestivo nelle sezioni a tutto spessore del miocardio del ventricolo sinistro nel caso da me studiato, decritte e figurate nei loro particolari istologici. In base ai reperti anatomo-patologici finora noti, l'unico organo dal quale potrebbero farsi derivare tali metastasi sarebbe il timo. Ho già esposte le ragioni anatomiche per le quali non credo che si possa attribuire a quest'organo un'importanza patogenetica nella miastenia grave. Anche prescindendo da queste e volendo ammettere l'origine mestastatica dal timo degli accumuli cellulari, come si potrebbe spiegare l'identità della struttura istologica di essi nei casi di tumore (?) del timo, nei casi di persistenza del timo stesso ipertrofico o in involuzione.

Nonostante la validità di questi argomenti contro l'origine metastatica dal timo degli accumuli cellulari nei muscoli striati, ho eseguito anche un tentativo sperimentale diretto a ricercare se gli elementi del timo introdotti in circolo fossero capaci di dare metastasi. A differenza di Svehla, di Sitsen, di Link e di altri autori che avevano iniettato l'estratto di timo, ho iniettato nella vena marginale del-

l'orecchio a 6 conigli da 3 a 4 cmc. di una emulsione di timo embrionale di coniglio, ottenuta dilacerando il timo stesso in una soluzione fisiologica di cloruro di sodio alla temperatura di 38°. Gli animali tollerano in modo perfetto, senza alcun disturbo apparente, l'iniezione in circolo di questa emulsione assai grossolana di elementi cellulari. Dei 6 conigli iniettati, 3 morirono sette mesi dopo l'avvenuta iniezione; 2, dopo aver presentato per due o tre giorni una paresi del treno posteriore, e uno improvvisamente nel completo benessere. Gli altri 3 furono sacrificati un anno dopo l'avvenuta iniezione. L'autopsia e lo studio isto-patologico degli organi interni e dei muscoli interni non ha rivelato alcuna alterazione cui si potesse attribuire la morte degli animali, nè alterazioni dei muscoli paragonabili a quelle della miastenia. Ho in animo di ripetere tale esperienza e di compiere uno studio più particolareggiato.

Conclusioni.

Da quanto sono venuto esponendo mi sembra di poter trarre le seguenti conclusioni:

I. Tutte le teorie emesse per poter spiegare la miastenia grave, all'infuori della teoria muscolare, mancano di una solida base anatomo-patologica.

II. Il reperto isto-patologico degli accumuli cellulari nei muscoli striati è costante e caratteristico della miastenia grave.

III. Il significato degli accumuli cellulari nei muscoli e il rapporto fra essi e l'alterata funzione muscolare, in breve l'etiologia e la patogenesi dell'intera forma morbosa rimangono ancora oggi completamente oscure, malgrado i numerosi tentativi più o meno ingegnosi dei vari autori.

IV. In base a considerazioni anatomiche e anche ad un tentativo sperimentale credo che non si possa attribuire al timo alcuna importanza nella patogenesi della miastenia grave.

BIBLIOGRAFIA.

1. Wils. Guy's Hospital Reports, 1877.
2. Oppenheim. *Die myastemische Paralyse.* Berlin, 1901.
3. Eisenlohr. Neurol. Centralbl., n. 15, 1887.
4. Hoppe. Berlin. klin. Wochenschr., 1892.
5. Sharr. Brain, 1890.
6. Jolly. Berliner klin. Wochenschr., 1895.
7. Drechsfeld. British med. Journ., 1893.
8. Charcot et Marinesco. C.-R. de la Soc. de Biol., 1895.
9. Strümpell. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1895.
10. Widal et Marinesco. Presse médic., 1897.
11. Murri. Il Policlinico, 1897.

12. BERKELEY. John Hopkin's Hospital Rep., 1897.
13. COHN. Deut. med. Wochenschr., 1897.
14. SCHÜLE. Munch. med. Wochenschr., 1899.
15. SENATOR. Berlin. klin. Wochenschr., 1899.
16. SOSSEDORF. Thèse de Genève, 1897.
17. RAYMOND. Clinique des malad. du Syst. nerveux, Paris, 1901.
18. HALL. Brit. med. Journ., 1899.
19. GIESE und SCHULTZE. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1900.
20. DEJERINE et THOMAS. Arch. de Neurol., 1900.
21. PAUL. Boston med. a. surg. Journ., 1900.
22. LONG et WIKI. Rev. méd. de la Suisse Romande, 1901.
23. WINKLER. Nederl. Tydschr. v. Geneesk., 1901.
24. WEIGERT (LAQUER). Neurol. Centralbl., 1901.
25. BURR a. MC CARTHY. Amer. Journ. of Med. Sciences, 1901.
26. GUTHRIE. The Lancet, 1901.
27. GOLDFLAM (FLATAU). Neurol. Centralbl., 1902.
28. FAJERZTAJN. Beitr. z. Kenntniss d. Myasthenie, Tübingen, 1902.
29. LIEFMANN. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1902.
30. HODLMÖSER. Zeitschr. f. Heilk., 1902.
31. LINK. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1903.
32. MOHR. Berlin. klin. Wochenschr., 1903.
33. MYERS. Journ. of Path. and Bact., 1903.
34. HUN, BLUMER, STREETER. Albany med. Annals, 1904.
35. RAYMOND et ALQUIER. Arch. de méd. expér., 1905.
36. LECLERC et SARVONAT. Rev. de Méd., 1905.
37. DUPREZ et PAGNIER. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 1905.
38. BUZZARD. Brain, 1905.
39. v. KEHLY. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1906.
40. SITSEN. Berl. klin. Wochenschr., 1906.
41. BOLDT. Monatschr. f. Psych. u. Neur., 1906.
42. OSANN. Monatschr. f Psych. u. Neur., 1906.
43. TILNEY. Neurographs, 1907.
44. FRUGONI. Riv. critica di Clin. medica, 1907.
45. MADLEBAUM and CELLER. Journ. of exper. Med., 1908.
46. MARINESCO. Sem. méd., 1908.
47. BOOTH. Journ. of nerv. a. mental Diseases, 1908.
48. BOUDON et LAIGUEL LAVASTINE. Thèse de Paris, 1909.
49. CSIKY. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1909.
50. BINI. Il Policlinico (Sez. pratica), 1906.
51. ASCHOFF. Pathologische Anatomie, Jena, 1909.
52. KNOBLAUCH. Frankfürter Zeitsch. f. Path., 1908.
53. HAMMAR. Arch. f. Anat. u. Phys. anat. Abth., 1906.
54. RONCONI. Modena, 1909.
55. CHVOSTEK. Wien. klin. Wochenschr., 1908.
56. SVEHLA. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1897.

II.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Napoli
diretto dal prof. G. Galeotti

Ricerche sulla meccanica respiratoria del pneumotorace

per S. LA FRANCA, libero docente di Patologia medica dimostrativa
e UGO CAMPESE.

Le ricerche sul pneumotorace aperto non sono di data recente; esse, com'è noto, hanno portato a stabilire il fatto che, non appena esiste una comunicazione fra la cavità toracica e l'aria atmosferica, il polmone si retrae, si vuota d'aria ed appare in uno stato somigliante a quello dei polmoni fetali; in date condizioni però la sua funzione può continuare per virtù dell'altro polmone, il quale, con la chiusura della glottide, agisce come insufflatore.

Uno studio interessante sul pneumotorace sperimentale è stato fatto da Gilbert e Roger (1), i quali, oltre a ricercare il rapporto che passa fra lo stato del cuore e della pressione sanguigna con i vari stadi del pneumotorace, hanno visto che, nel momento in cui la pleura rimane perforata, il ritmo respiratorio si altera, mentre dopo un certo tempo ritorna regolare. L'esame del tracciato respiratorio mise in evidenza che, quando il pneumotorace è chiuso, la respirazione si rallenta, l'ampiezza dei movimenti respiratorî resta superiore a quella normale, ma è al disotto di quella del pneumotorace aperto. Da tali fatti gli autori furono indotti a studiare anche i disturbi riflessi di origine pleurica, e videro che le irritazioni della pleura possono essere il punto di partenza di alterazioni nervose talvolta gravi e mortali.

Le ricerche di Guttmann (2), di Leickenstein (3), di Weill e Thoma (4), di Rodet e Pourrat (5), di Kreps (6), di Blumenthal (7) e di altri non sono ancora concordi. Sakur (8) afferma recisamente che la dispnea non è effetto del trauma, ma una difesa dell'organismo, e che la meccanica respiratoria subisce cangiamenti dopo che si è prodotto un pneumotorace aperto, perchè allora l'attività di uno dei

(1) Revue de Médecine, 1892, n. 12.
(2) Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867, pag. 115.
(3) Zeitschrift für Biologie, VII, pag. 197.
(4) Virchow's Archiv, Bd. 75, pag. 483.
(5) Arch. de Phys., IV, pag. 522.
(6) Dissertation Dorpat, 1891.
(7) Dissertation Dorpat, 1892.
(8) Zeitscrift für klinische Medicine, 1896, pag. 25.

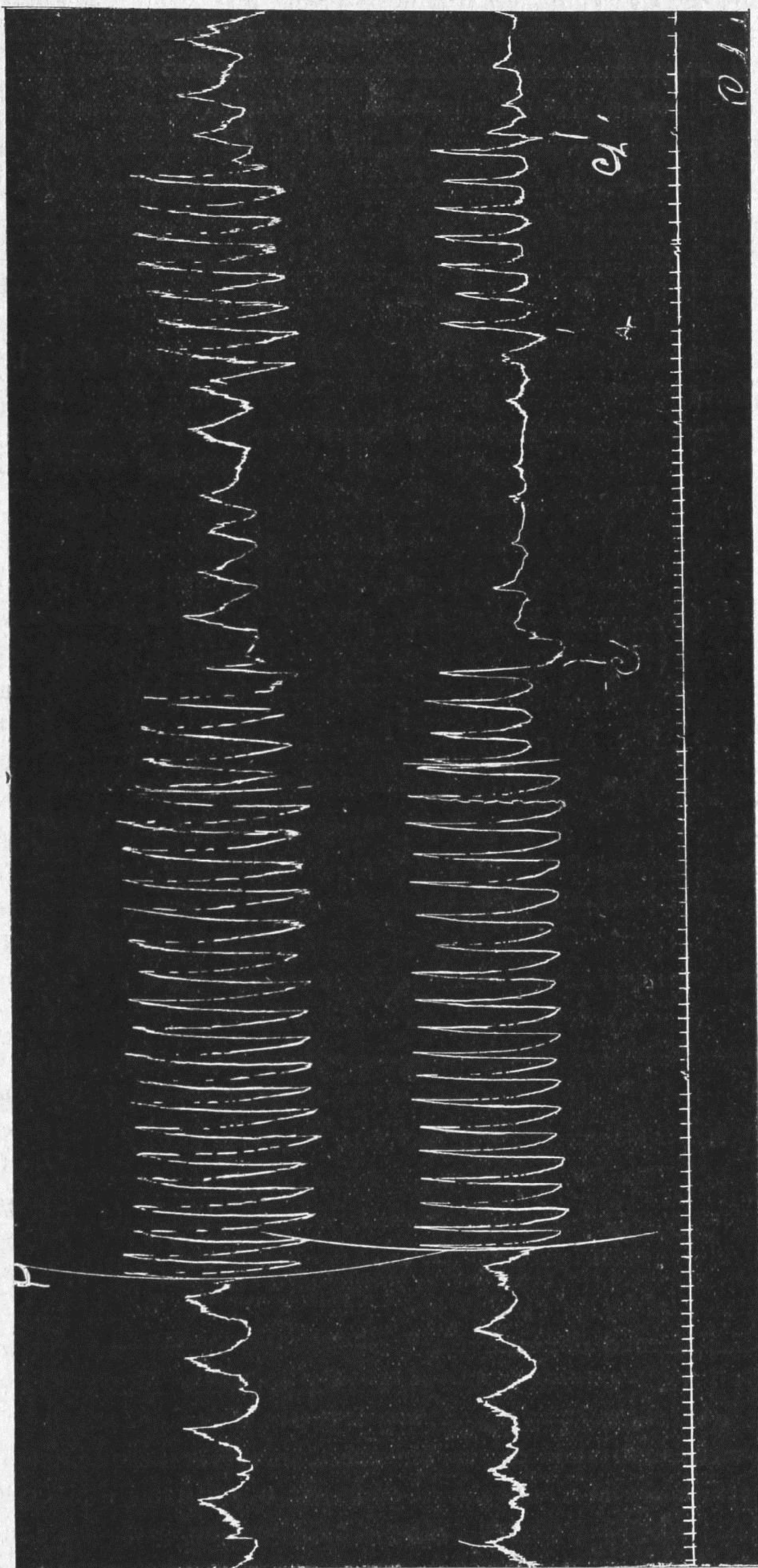


Fig. 1ª

Pneumotorace a sinistra. — Il tracciato superiore è quello di sinistra. — A sinistra del tracciato = respirazione normale.
In *P* = pneumotorace aperto. — In *Ch* = pneumotorace chiuso. — In *A* = pneumotorace aperto. — Tempo in secondi.

polmoni aumenta sino al punto da respirare quasi quanto precedentemente respiravano i due polmoni. L'impulso a tale aumento di attività, per ricerche istituite dallo stesso Sackur, sarebbe dato dalla deficienza di ossigeno nel sangue.

Lo scopo delle nostre presenti ricerche è stato quello di studiare:

A) La meccanica respiratoria, da ambo i lati del torace, dopo che una cavità pleurica è stata riempita d'aria, e ciò tanto nel caso che la ferita del torace sia chiusa (pneumotorace chiuso), quanto nel caso che questa ferita rimanga aperta e la cavità pleurica comunichi liberamente con l'esterno (pneumotorace aperto).

B) La meccanica respiratoria nel pneumotorace unilaterale dopo il taglio di uno o di tutti e due i vaghi.

C) La meccanica respiratoria nel pneumotorace unilaterale dopo la cocainizzazione della pleura.

D) La meccanica respiratoria nel pneumotorace a valvola.

Metodo di ricerca.

Per avere i tracciati della respirazione nelle due parti del torace degli animali da esperimento ci siamo serviti del metodo già adoperato e descritto da uno di noi (La Franca) in ricerche eseguite sul pneumotorace chiuso. Come animali di esperimento ci siamo serviti di cani di media grandezza.

Al principio di ogni esperimento si prendeva un tracciato in condizioni normali e poi si produceva il pneumotorace.

Per stabilire la comunicazione con lo esterno in modo facile e tale da potere trasformare il pneumotorace da aperto in chiuso, ci siamo serviti di una cannula speciale, formata di un cannello di ottone che ad un estremo portava un risalto circolare largo cm. 0.5. Su questa cannula, a mezzo di un passo di vite, si adatta un mantello, pure munito di un risalto della stessa forma e grandezza del precedente.

Incisa la cute ed i muscoli intercostali, e poi anche la pleura, in modo che l'ampiezza di questa ferita sia inferiore al diametro del risalto della cannula, si introduce il cannello forzando le costole, in modo che il risalto venga a chiudere completamente la ferita, rimanendo dentro il cavo pleurico Si avvita indi il mantello, in modo che tra il risalto di questo e quello della cannula rimangano compressi il foglietto parietale della pleura, le due costole e lo strato muscolare. All'estremità libera, secondo il bisogno, si applica o si toglie un tappo, o, negli esperimenti relativi, si applica la valvola.

Gli esperimenti furono di solito fatti su cani non narcotizzati: in un caso si è addormentato il cane a metà dell'esperimento, mediante iniezioni di una soluzione di cloralio e morfina.

Negli esperimenti col taglio dei vaghi, questi nervi erano preparati al collo, prima di prendere il tracciato normale, al momento opportuno poi si tagliavano.

La valvola che adoperammo per gli esperimenti era una valvola a membrana, costruita secondo il tipo che Zuntz adopera per le ricerche di spirometria o di

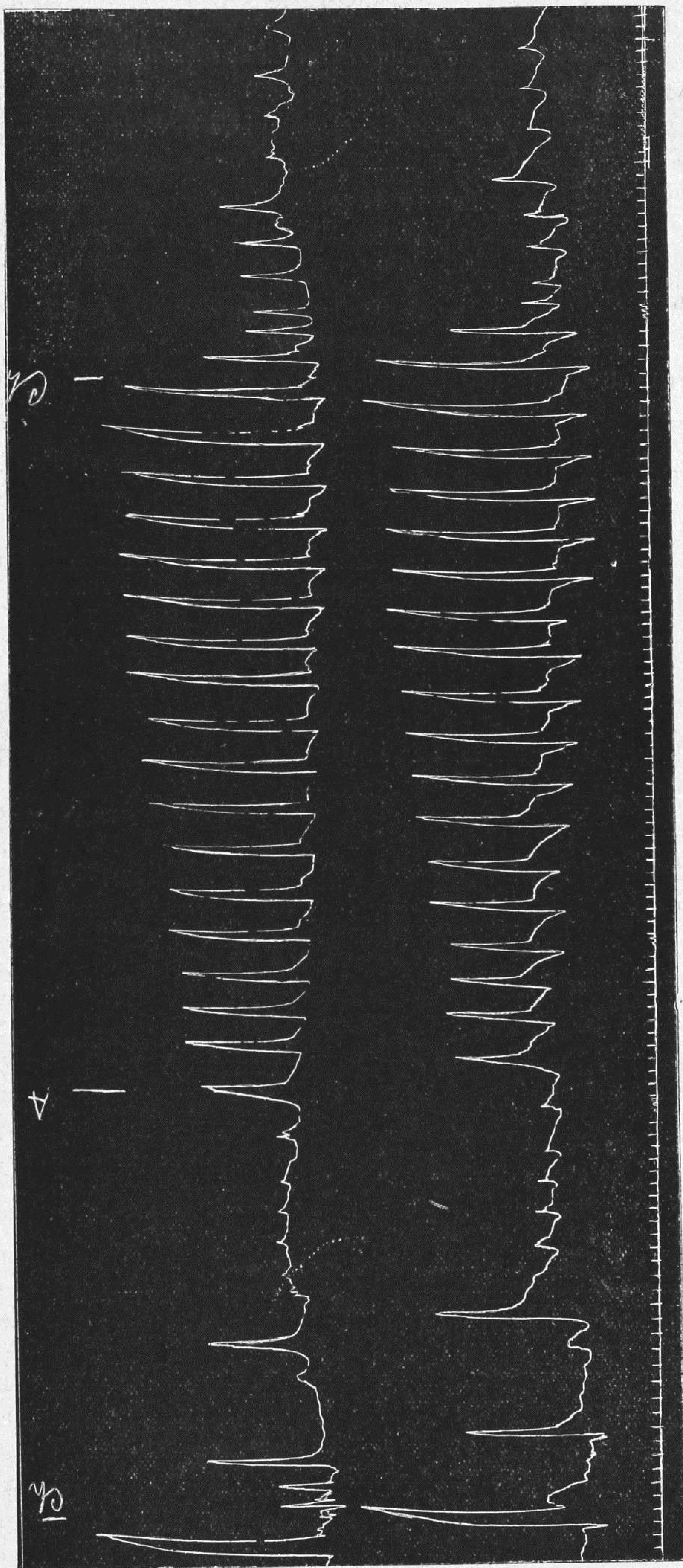


Fig. 2ª

Pneumotorace a sinistra in cane narcotizzato. — Il tracciato superiore è quello del lato sinistro. In Ch = pneumotorace chiuso. — In A = pneumotorace aperto. — Tempo in secondi.

analisi dei gas della respirazione. Questa valvola era collegata alla cannula fissata nella parete toracica e permetteva l'ingresso dell'aria nella cavità pleurica durante l'inspirazione, ma non l'uscita durante l'espirazione.

La cocainizzazione della cavità pleurica fu fatta introducendo in questa cavità, per mezzo della cannula fissata nel torace, una discreta quantità di soluzione di cocaina in liquido di Ringer tiepido.

I tracciati erano presi su di un cilindro che compiva un giro ogni 8'-10'. Il tempo era segnato in secondi a mezzo dell'orologio di Jacquet.

A) **Esperimenti sulla meccanica respiratoria nel pneumotorace chiuso ed aperto.**

ESPERIMENTO I.

Tabella 1ª — *Pneumotorace destro.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	6	6	0'.2"	0'.2"	15
Pneumotorace aperto	19	10	0'.1"	0'.2"	20
Pneumotorace chiuso	6	8	0'.2"	0'.3"	12

ESPERIMENTO II.

Tabella 2ª — *Pneumotorace destro.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	9	9	0'.2"	0'.2"	15
Pneumotorace aperto	14	10	0'.1"	0'.1"	30
Pneumotorace chiuso	9	5	0'.2"	0'.2"	15

ESPERIMENTO III.

Tabella 3ª — *Pneumotorace destro.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	7	7	0′.3″	0′.1″	15
Pneumotorace aperto	25	35	0′.2″	0′.1″	20
Pneumotorace chiuso nella fase inspiratoria	20	31	0′.2″	0′.3″	12
Pneumotorace chiuso nella fase espiratoria	22	27	0.′3″	0′.1″	15

ESPERIMENTO IV.

Tabella IV — *Pneumotorace sinistro.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	8	8	0′.3″	0′.1″	15
Pneumotorace aperto.	12	20	0′.2″	0′.1″	20
Pneumotorace chiuso nella fase inspiratoria	5	8	0′.3″	0′.2″	12
Pneumotorace chiuso nella fase espiratoria	10	10	0′.3″	0′.1″	15

Esperimento V.

Tabella 5ª — *Pneumotorace sinistro ed iniezione sottocutanea di cloralio e morfina.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto	*Osservazioni*
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti		
Respirazioni iniziali subito dopo la iniezione di cloralio e morfina	11	11	0'.2"	0'.2"	15	
Dopo 15' dalla iniezione:						
Pneumotorace aperto.	25	25	0'.2"	0'.1"	20	La linea inspiratoria diminuisce notevolmente, di tanto in tanto si nota una respirazione profonda.
Pneumotorace chiuso.	9	9	0'.2"	0'.2"	15	
Narcosi profonda:						
Pneumotorace aperto.	24	25	0'.1"	0'.3"	15	I successivi tracciati non vennero presi perchè la respirazione divenne superficiale e tale da non permettere alcuna differenza tra lo stato di pneumotorace aperto e pneumotorace chiuso.
Pneumotorace chiuso.	10	10	0'.2"	0'.3"	12	

I risultati di questa prima serie si possono così riassumere:

1º Quando si produce il pneumotorace unilaterale e la cavità pleurica viene a comunicare largamente con l'aria atmosferica, si manifesta subito nell'animale uno stato di dispnea abbastanza considerevole, caratterizzato dai seguenti fenomeni:

a) affrettamento del ritmo respiratorio;

b) maggiore profondità delle inspirazioni;

c) ineguaglianza delle escursioni respiratorie dai due lati, e più frequentemente aumento della dilatazione respiratoria dal lato leso.

2º Quando si chiude l'apertura di comunicazione tra la cavità pleurica e l'aria

atmoferica, pur lasciando questa cavità piena d'aria (pneumotorace chiuso), la dispnea diminuisce o cessa, e si ha:

a) ritmo come nel cane normale o anche più lento;

b) diminuzione delle escursioni respiratorie;

c) lieve ineguaglianza delle escursioni respiratorie dei due lati e generalmente minore profondità inspiratoria dalla parte lesa;

d) differenze di ritmo e di profondità inspiratoria a seconda che l'apertura toracica fu chiusa durante un atto inspiratorio o durante l'espirazione.

3° La narcosi con cloralio e morfina poco influisce sulle modificazioni del respiro che si notano nel pneumotorace aperto. Anche dopo la narcosi si è avuto un aumento delle escursioni respiratorie mentre la cavità pleurica comunicava con l'esterno, e, dopo chiusa l'apertura toracica, il ritmo si è rallentato e le escursioni respiratorie son tornate normali.

B) **Ricerche sulla meccanica respiratoria nel pneumotorace unilaterale dopo il taglio di uno o di ambedue i vaghi.**

Esperimento VI.

Tabella 6ª — *Pneumotorace destro, taglio prima del vago di destra e poi di quello di sinistra.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	6	6	0'.1"	0'.2"	20
Pneumotorace aperto	12	8	0'.2"	0'.2"	15
Pneumotorace chiuso	5	4	0'.1"	0'.2"	20
Taglio del vago destro:					
Pneumotorace aperto. . . .	12	7	0'.1"	0'.2"	20
Pneumotorace chiuso. . . .	4	5	0'.2"	0'.2"	15
Vagotomia bilaterale:					
Pneumotorace aperto	24	28	0'.4"	0'.2"	10
Pneumotorace chiuso. . . .	20	21	0'.5"	0'.4"	6.6

ESPERIMENTO VII.

Tabella 7ª — *Pneumotorace sinistro, taglio prima del vago di sinistra e poi di quello di destra.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Respirazioni normali	6	6	0′.2″	0′.1″	20
Pneumotorace aperto.	22	19	0′.2″	0′.2″	15
Pneumotorace chiuso.	6	10	0′.1″	0′.2″	20
Vagotomia a sinistra:					
Pneumotorace aperto. . . .	18	20	0′.2″	0′.2″	15
Pneumotorace chiuso	4	5	0′.1″	0′.1″	30
Vagotomia bilaterale:					
Pneumotorace aperto. . . .	30	25	0′.3″	0′.2″	12
Pneumotorace chiuso. . . .	20	20	0′.3″	0′.3″	10

Dai precedenti esperimenti risulta:

1° Il taglio del vago dalla parte stessa del pneumotorace non modifica i fenomeni respiratorii che appaiono quando la cavità pleurica comunica liberamente con l'esterno.

2° Quando poi i due vaghi sono recisi, allora si manifestano i seguenti fenomeni:

a) le escursioni respiratorie si fanno più ampie; però l'inspirazione è un po' meno profonda dal lato leso;

b) aumenta la durata di ogni atto respiratorio;

c) il ritmo si rallenta assai;

d) sono piccole le differenze nel ritmo e nell'ampiezza dell'escursione respiratoria tra il pneumotorace aperto e il pneumotorace chiuso.

C) Ricerche sulla meccanica respiratoria nel pneumotorace unilaterale dopo cocainizzazione della superficie pleurica.

ESPERIMENTO VIII.

Tabella 8ª — *Pneumotorace destro, iniezione endopleurica di una soluzione di cocaina in liquido di Ringer tiepido.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio — minuti	Durata della pausa respiratoria — minuti	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.			
Respirazioni normali	5	5	0′.1″	0′.2″	20
Pneumotorace aperto.	10	7	0′.3″	0′.2″	12
Pneumotorace chiuso.	5	3	0′.1″	0′.3″	15
Iniezioni di liquido di Ringer con cocaina:					
Pneumotorace aperto. . . .	7	10	0′.2″	0′.3″	12
Pneumotorace chiuso. . . .	6	10	0′.3″	0′.1″	15

ESPERIMENTO IX.

Tabella 9ª — *Pneumotorace destro, iniezione endopleurica di una soluzione di cocaina in liquido di Ringer tiepido.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	5	5	0'.2"	0'.2"	15
Pneumotorace aperto.	11	12	0'.2"	0'.1"	20
Pneumotorace chiuso	4	5	0'.3"	0'.2"	12
Iniezione endopleurica di liquido di Ringer con cocaina:					
Pneumotorace aperto dopo 5'	16	19	0'.2"	0'.2"	15
Id. id. dopo 15'	10	20	0'.1'	0'.2"	20
Id. id. dopo 25'	8	12	0'.2"	0'.1"	20
Pneumotorace chiuso dopo 5'	12	17	0'.3"	0'.2"	12
Id. id. dopo 15'	10	10	0'.2"	0'.2"	15
Id. id. dopo 25'	5	7	0'.2"	0'.2"	15

Dai precedenti esperimenti risulta che la cocainizzazione della parete toracica non modifica essenzialmente le differenze della meccanica respiratoria che si hanno quando dal pneumotorace chiuso si passi al pneumotorace aperto.

D) Ricerche sulla meccanica respiratoria sul pneumotorace a valvola.

ESPERIMENTO X.

Tabella 10ª — *Pneumotorace destro, applicazione della valvola.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	5	5	0'.2"	0'.2"	15
Pneumotorace aperto	11	12	0'.2"	0'.1"	20
Pneumotorace chiuso.	4	5	0'.3"	0'.2"	12
Pneumotorace a valvola :					
dopo 0'.2"	6	5	0'.3"	0'.1"	15
dopo 0'.8"	3	6	0'.3"	0'.1"	15
dopo 0'.12".	2	5	0'.3"	0'.1"	15
Togliendo la valvola:					
dopo 0'.2"	6	9	0'.2"	0'.2"	15
dopo 0'.8"	8	9	0'.2"	0'.2"	15

Esperimento XI.

Tabella 11ª — *Pneumotorace sinistro, applicazione della valvola.*

	Altezza della linea inspiratoria		Durata di un atto respiratorio	Durata della pausa respiratoria	Numero delle respirazioni per minuto
	Destra — mm.	Sinistra — mm.	— minuti	— minuti	
Respirazioni normali	5	5	0′.1″	0′.2″	20
Pneumotorace aperto.	10	7	0′.3″	0′.2″	12
Pneumotorace chiuso.	5	3	0′.1″	0′.3″	15
Pneumotorace a valvola:					
dopo 0′.2″	6	4	0′.1″	0′.2″	20
dopo 0′.14″.	3	4	0′.3″	0′.2″	12
dopo 0′.24″.	1	3	0′.3″	0′.2″	12
Dopo tolta la valvola, pneumotorace aperto:					
dopo 0′.2″	7	4	0′.2″	0′.1″	20
dopo 0′.8″	10	7	0′.2″	0′.2″	15
dopo 0′.14″.	10	8	0′.2″	0′.2″	15

Dai precedenti esperimenti risulta che, applicando una valvola alla apertura del torace, in modo che l'aria possa entrare nella cavità pleurica durante l'inspirazione, ma non possa uscirne durante l'espirazione, i fenomeni respiratorii nel primo momento sono uguali a quelli del pneumotorace chiuso, ma dopo pochissimo tempo le escursioni respiratorie si fanno assai più basse, specialmente dal lato del pneumotorace. Il ritmo non si modifica.

Togliendo la valvola, la meccanica respiratoria ritorna a compiersi come nel pneumotorace aperto.

Conclusioni.

1º Nel pneumotorace unilaterale chiuso non si hanno modificazioni considerevoli della meccanica respiratoria. Vi è però in genere una ineguaglianza delle escursioni respiratorie dai due lati del torace, una minore profondità inspiratoria dalla parte lesa.

2º Nel pneumotorace aperto vi è sempre uno stato di forte dispnea, caratterizzata:

a) da un affrettamento del ritmo respiratorio;

b) da maggiore dilatazione del torace;

c) da ineguaglianza delle escursioni respiratorie dai due lati e più frequenmentemente un aumento della profondità respiratoria dal lato leso.

Tale fenomeno, già constatato da Weill e da Gilbert e Roger, dipende probabilmente da un riflesso, che si origina dal lato in cui si è prodotto il pneumotorace.

3° Questo riflesso non si compie per la via dei rami polmonari del vago poichè, infatti, tagliando il vago dal lato stesso del pneumotorace, il riflesso seguita a prodursi come con il vago intatto. Però, dopo la vagotomia bilaterale, le modificazioni della meccanica respiratoria (rallentamento del ritmo, maggiore sforzo respiratorio) si presentano nei cani con pneumotorace come nei cani di cui le cavità pleuriche non sieno state alterate.

4° Il suddetto riflesso non si origina dalle terminazioni sensitive della pleura, poichè la cocainizzazione della superficie pleurale non abolisce la dispnea del pneumotorace aperto.

5° Nel pneumotorace a valvola il ritmo respiratorio è presso a poco come nel pneumotorace chiuso, e la profondità degli atti respiratorii non solo non aumenta, ma tende a diminuire.

6° Questo ultimo risultato ci permette di formulare una ipotesi sul riflesso dispnoico del pneumotorace aperto. Per giungere a questa ipotesi è necessario procedere per via di eliminazione.

Causa del riflesso suddetto non è la presenza dell'aria nel cavo pleurico, perchè nel pneumotorace chiuso la meccanica respiratoria non cambia. Non è neppure il rapido ingresso dell'aria nella pleura ad ogni atto inspiratorio, perchè nel pneumotorace a valvola l' aria entra liberamente ad ogni inspirazione e pure il riflesso non si produce. Non resta dunque che ammettere che causa del riflesso dispnoico sia la libera uscita dell'aria dal cavo pleurico ad ogni espirazione, o per meglio dire la mancanza della resistenza elastica che, nelle condizioni normali, è opposta, per il lento svuotarsi del polmone, al movimento espiratorio del torace. Da questa ipotesi scaturisce l'altra che l'origine del riflesso consista in una abnorme sensazione muscolare, o, in altre parole, che le prime vie afferenti del riflesso sieno rappresentate dagli apparecchi del senso muscolare proprî dei muscoli, da cui l'espirazione dipende. Questa seconda ipotesi trova appoggio nel fatto che l'anestesia delle terminazioni nervose pleurali non impedisce il riflesso.

III.

LABORATORIO DI MICROGRAFIA E BATTERIOLOGIA DELLA SANITÀ PUBBLICA.
Direttore prof. B. GOSIO

Sull'isolamento del vibrione colerico

per il dottor M. PERGOLA, assistente.

Nel « Centralblatt für Bakteriologie », ecc., del 1909 (Originale. Bd. L), si trova riferita una breve nota del Dieudonné (1), che suggerisce un agar di facile e semplice preparazione, come substrato elettivo per lo sviluppo del vibrione di Koch e quindi anche pel suo isolamento dalle feci.

L'autore, dopo aver rilevato che nella diagnosi batteriologica del colera, oltrechè dell'acqua peptonizzata, si è fatto uso sempre maggiore delle piastre di agar, che, in confronto a quelle di gelatina dapprima quasi esclusivamente adoperate, hanno il vantaggio di permettere le culture a 37° C. e perciò un più rapido sviluppo del germe, ricorda come fino dal 1893 Arens aveva osservato che il vibrione colerico preferisce, pel suo sviluppo, substrati a reazione fortemente alcalina, e aveva appunto raccomandato un agar preparato perfettamente neutro alla laccamuffa e aggiunto, per ogni litro, di 30 cmc. di una soluzione al 10 % di carbonato sodico cristallizzato. Questo agar permette realmente lo sviluppo rigoglioso del vibrione colerigeno, ma non ostacola abbastanza lo sviluppo di altri germi presenti nelle feci, quali, p. es., il *bacterium coli*.

Dieudonné ha cercato di trarre maggior vantaggio dall'osservazione di Arens, studiandosi di preparare un substrato elettivo pel vibrione colerico, che permettesse cioè lo sviluppo rapido di questo microrganismo e fosse adatto, nello stesso tempo, a impedire o almeno ostacolare e ritardare in misura praticamente utile lo sviluppo del *bacterium coli*. Egli riferisce di esservi riuscito nel seguente modo: prepara una soluzione alcalina di sangue, che indica col nome di « Blutalkali », unendo a parti uguali sangue di bue defibrinato e soluzione normale di potassa caustica. Quindi sterilizza il tutto nella pentola di Koch. D'altra parte prepara l'agar nel modo ordinario, ma che sia neutro alla laccamuffa: mescolando 70 parti di questo agar con 30 della suddetta soluzione di sangue, ottiene un substrato, nel quale il vibrione colerico si sviluppa rigogliosamente, mentre il *bacterium coli* non si sviluppa affatto o solo debolmente.

L'autore ha inoltre stabilito che la proporzione indicata di 3 a 7 è la migliore.

Praticando su questo agar strisciamenti di feci normali, non si osserva alcuno

(1) A. DIEUDONNÉ. *Blutalkaliagar, ein Elektivnährboden für Choleravibrionen.*

sviluppo; esso invece ha luogo se alle feci si uniscono vibrioni colerici. Ecco come Dieudonné interpreta il fatto: la potassa viene in parte fissata all'albumina, ma l'agar risulta fortemente alcalino, dimostrando, alla titolazione con acido solforico, di contenere il 0.6 % di alcali libero. Ora, un agar ordinario contenente il 0.6 % di idrato di potassio non costituisce un buon substrato per lo sviluppo del colera: sembra dunque che l'influenza favorevole dispiegata dall'agar in questione sia da attribuirsi all'albuminato alcalino che si forma mescolando il sangue colla potassa.

L'autore ricorda poi che Heim, ricorrendo al sangue di bue, ha preparato una gelatina nella quale è notevolmente accelerato lo sviluppo del vibrione colerico.

Però Heim non fa una soluzione alcalina come quella di Dieudonné.

I substrati liquidi, quali il brodo e l'acqua peptonizzata, aggiunti della soluzione alcalina di sangue nella proporzione di 3 a 7, non offrono il vantaggio che sembra offrire l'agar.

Per usare questo substrato, lo si versa in piastre che si lasciano asciugare, e poi, con un bastoncino di vetro, si striscia sulla superficie il materiale in esame.

Dieudonné rileva infine che i vibrioni sviluppatisi su questo agar sono agglutinabili, per azione di un siero anticolerico, come quelli che provengono dall'agar ordinario.

Non ha avuto occasione frattanto di sperimentare il substrato con feci di colerosi.

Alla nota del Dieudonné segue un'altra di Huntemüller (1), il quale pure dichiara che questo agar al « Blutalkali » rappresenta un notevole progresso nella diagnosi batteriologica del colera, in quanto, mentre non si presta allo sviluppo dei batteri normali delle feci, permette lo sviluppo del vibrione colerico quasi in cultura pura. Inoltre le colonie grandi, rotonde, chiare come vetro per trasparenza, grigie per incidenza, a margine liscio, sono così tipiche, che anche ad un osservatore poco esercitato ne riesce facile la diagnosi.

Altro vantaggio del nuovo substrato consiste nel poter usare, per la cultura, una quantità del materiale in esame molto maggiore che coi substrati ordinari.

L'autore riporta la preparazione di questo agar, rilevandone la semplicità. Nota poi che la soluzione alcalina del sangue si mantiene indefinitamente, e consiglia di lasciar trascorrere almeno 24 ore prima di usare le piastre preparate, per dare tempo di evaporarsi all'ammoniaca che si sviluppa, e che danneggerebbe il vibrione colerico nel suo sviluppo e nella sua virulenza.

Neppure Huntemüller ebbe occasione di sperimentare il substrato con feci di colerosi, e lo sperimentò invece con vari stipiti di vibrione di Koch e con vibrioni

(1) HUNTEMÜLLER. *Der Dieudonne'sche Blut-Alkali-Agar.* (Centralbl. f. Bakt., ecc. Originale. Bd. L, 1909).

diversi, osservando che questi ultimi si comportano come il vero vibrione colerigeno.

Dal fatto che aggiungendo all'agar la stessa quantità di potassa senza sangue, mentre non rimane ostacolato lo sviluppo del *bacterium coli*, l'accrescimento del colera non è così rigoglioso come sull'agar di Dieudonné, l'autore deduce che le proprietà di questo substrato dipendono dal sangue aggiunto, o dalla combinazione del sangue coll'alcali.

Egli ha sperimentato anche un agar preparato con qualche modificazione del metodo proposto da Dieudonné, ma come si rileva da un'apposita tabella, nella quale l'autore riferisce i risultati delle indagini eseguite col vibrione colerico, col *bacterium coli*, col B. del tifo, con feci normali e con feci contenenti il piocianeo, l'agar di Dieudonné è quello che meglio corrisponde.

Se all'agar invece della soluzione alcalina di sangue si aggiunge una determinata quantità di soluzione normale di potassa caustica e un'uguale quantità di sangue sterile non cotto, il vibrione di Koch si sviluppa rigogliosamente in 20 ore a 37° C., il B. del tifo e il *B. coli* invece si sviluppano debolmente e solo dopo tre giorni.

È da notarsi infine che il B. piocianeo, contenuto nelle feci, si sviluppa in forma di colonie di media grandezza, ben circoscritte e senza dispiegare la sua caratteristica tendenza a invadere tutta la piastra,

***

Non occorre spendere molte parole per rilevare l'importanza del substrato proposto dal Dieudonné nella lotta contro il colera. Non già che fossimo privi di mezzi sufficienti e soddisfacenti per fare la diagnosi batteriologica di questa malattia, ma riflettendo che non sempre ci troviamo in presenza di colerosi che offrono il quadro tipico dell'infezione e sopratutto le caratteristiche feci risiformi, che contengono quasi in cultura pura il vibrione di Koch, che talvolta invece gli individui non hanno che lievi risentimenti morbosi o sono addirittura ben portanti, eppure albergano nel loro intestino il vibrione colerico che vanno disseminando colle feci, e che appunto in questi casi, i più pericolosi per la diffusione dell'epidemia, la ricerca del germe specifico riesce più indaginosa, dobbiamo ammettere che un metodo, il quale rende più facile e, diciamo pure, più probabile e sollecita, data l'urgenza del responso, la riuscita della ricerca batteriologica, costituisce pur sempre un progresso e va accolto favorevolmente.

Or bene, il substrato proposto dal Dieudonné offre realmente dei vantaggi di fronte agli altri finora più in uso? Da quanto riferiscono nella loro nota Dieudonné e Huntemüller, non è lecito dubitarne; però, siccome i risultati delle esperienze acquistano importanza tanto maggiore quanto più largamente vengono confermati, ho ritenuto non inutile occuparmi io pure dell'argomento per estenderne maggiormente lo studio.

Ho cercato infatti se e come la soluzione alcalina di sangue proposta dal Dieudonné per l'agar potesse utilizzarsi anche per la gelatina, pel brodo e per l'acqua peptonizzata, ed ho provato inoltre a modificare qualche particolare nella tecnica di preparazione dei substrati al « Blutalkali », allo scopo di rendere più semplice il loro impiego nella pratica, anche per parte di persone non specializzate nella batteriologia e che nella lotta contro il colera possono trovarsi lontane da un laboratorio batteriologico.

***

Comincierò frattanto coll'esporre le indagini da me eseguite coll'agar.

Il costituente essenziale, nel substrato di Dieudonné, è rappresentato dalla soluzione alcalina di sangue che, seguendo le indicazioni date dall'autore e da Huntemüller, io preparo ed uso nel seguente modo: in un recipiente sterilizzato con perle di vetro raccolgo asetticamente del sangue di bue e lo defibrino. Al sangue defibrinato aggiungo un'eguale quantità di soluzione normale di potassa caustica e, mescolando bene il tutto, lo sterilizzo alla pentola di Koch per mezza ora. Si ottiene così un liquido bruno-scuro, limpido, che si può conservare molto a lungo, sia a bassa temperatura, sia a temperatura dell'ambiente, anche durante la stagione estiva. Al momento di preparare le piastre, unisco 3 cmc. di questa soluzione di sangue con 7 cmc. di agar fuso preparato nel modo ordinario, però neutro al tornasole. Quando l'agar si è solidificato, pongo le piastre per mezza ora a 60-65° C.: così esse sono pronte per essere utilizzate dopo circa 24 ore dalla loro preparazione.

Per avere l'agar neutro mi servo del brodo preparato nel modo solito, ma non alcalinizzato: sciogliendovi l'1.5-2 % di agar, il substrato ordinariamente rimane neutro; se non lo è, si neutralizza.

Per le indagini da eseguire su questo agar, non potendo disporre di feci provenienti da colerosi, mi sono procurato delle feci diarroiche, poltacee e figurate, che nelle varie esperienze praticate furono sempre di provenienza diversa ed emesse da pazienti in preda a malattie varie. A 50-60 grammi di materiale ho aggiunto una piccola quantità di cultura in brodo di colera di circa 24 ore, e rimescolato il tutto per avere una ripartizione uniforme dei germi, con una bacchetta di vetro, ripiegata alla sua estremità ad angolo retto, ho distribuito sulla superficie della piastra una piccola quantità di feci non diluite, quando erano liquide o poltacee, lievemente diluite talvolta, quando erano figurate, onde facilitare la loro distribuzione sul substrato.

Non ho mancato di fare piastre di confronto colle stesse feci non aggiunte di colera, mentre analoghe piastre venivano fatte con agar ordinario. Tenute quindi in termostato a 37° C. per 15-20 ore, ecco quanto si è potuto osservare: le piastre seminate con feci non aggiunte di colera dànno sviluppo a una patina batterica continua sull'agar semplice, scarso sviluppo ordinariamente sull'agar al « Blutalkali »; quelle seminate con feci aggiunte di colera dànno una patina continua

sull'agar semplice, colonie isolate invece sull'agar del Dieudonné e dovute in buona parte al vibrione colerico.

Queste colonie sono abbastanza grandi, rotonde, già bene apprezzabili macroscopicamente, e in opportune condizioni di illuminazione appaiono lucenti, di colore grigiastro sul fondo scuro del substrato, che non presenta alcuna modificazione nè in corrispondenza delle colonie, nè all'intorno di esse. Quando l'agar è distribuito in modo da costituire uno strato di non eccessivo spessore, si può sottoporre la piastra anche all'esame microscopico, e allora, sul fondo giallo ocraceo più o meno scuro, si rilevano i caratteri delle colonie, che nella loro maggioranza sono di solito di colera. Esse si presentano di aspetto delicato, di colorito grigio-giallastro chiaro (dovuto il colorito giallastro a quello del substrato), di forma rotonda, poco più spesse e più colorite al centro che alla periferia, ove mostrano un margine abbastanza regolare e nettamente limitato, sono finamente granulose e ricordano la nota visione di un mucchietto di vetro pesto. Nel loro complesso dunque hanno un aspetto caratteristico, e basta averle osservate bene una volta per poterle poi facilmente distinguere dalle colonie di altri germi eventualmente sviluppatesi nella medesima piastra. Ma già facendo l'isolamento da colonie scelte basandosi sui caratteri macroscopici, si riesce spesso ad ottenere un'elevata percentuale di risultati positivi. In altre parole, se da una medesima piastra facciamo culture in un certo numero di tubi, p. es., di brodo o acqua peptonizzata, nella massima parte di essi si sviluppa il vibrione colerico.

Preparando l'agar all'1.5-2 % come d'ordinario, dovendo poi diluirlo, aggiungendo a 70 cmc. di esso 30 cmc. della soluzione alcalina di sangue, veniamo ad avere in definitiva un substrato che contiene soltanto 1.05 o 1.40 % di agar. Ora, nonostante il prosciugamento delle piastre a 60°-65° C., il substrato rimane sempre un po' troppo molle, e nell'atto di strisciarvi le feci si lacera facilmente, impedendo un'accurata distribuzione del materiale su tutta la superficie. Ad evitare questo inconveniente, che in pratica è pur sempre di una certa entità, e per rendere quindi più facile l'uso del substrato, mi è risultato opportuno preparare primitiva mente l'agar al 3 o anche al 4 %, di modo che, aggiunta la soluzione alcalina di sangue nella solita proporzione, risulta un substrato al 2.10 % o al 2.80 % di agar. Allora la superficie delle piastre è molto più consistente e permette, senza lacerarsi, una più rapida e migliore distribuzione del materiale in esame.

Ho provato ad aumentare o diminuire la proporzione del « Blutalkali », ma ho riscontrato che realmente la proporzione più opportuna è quella indicata dal Dieudonné, cioè di 30 a 70, perchè diminuendola si corre rischio di facilitare troppo lo sviluppo di germi diversi dal vibrione colerigeno, e, aumentandola in modo sensibile, di ostacolare anche lo sviluppo del colera, oltre a far divenire troppo molle il substrato.

Altra modificazione si può apportare nella preparazione delle piastre per renderla più semplice e più spedita. E cioè invece di versare nelle cassule Petri separatamente la soluzione alcalina di sangue e l'agar fuso, si può fare già precedentemente la miscela, per modo che, al momento del bisogno, la preparazione delle

piastre si riduce a quella che è ordinariamente: fondere il substrato e versarlo nelle cassule Petri.

Lo scopo si può conseguire in vari modi: o si prepara l'agar neutro, si sterilizza, si aggiunge di « Blutalkali » sterile e si distribuisce in provette previamente sterilizzate, per cui il substrato, che già di per sè poco si presta allo sviluppo dei germi che possono eventualmente capitare dall'aria ad inquinarlo, non richiede ulteriori trattamenti. Oppure si prepara l'agar, vi si aggiunge la soluzione alcalina di sangue anche non sterilizzata, e si distribuisce in provette che si sterilizzano a una atmosfera o meglio ancora a 100° C. Seguendo l'uno o l'altro di questi procedimenti, quando si vogliono preparare le piastre non si ha che da fondere il substrato e versarlo.

Operando in tal modo si origina però un precipitato più scarso col primo dei procedimenti accennati, più abbondante col secondo. Questo precipitato, versato esso pure nella piastra, non determina che un inconveniente, quello cioè di ostacolare alquanto l'esame microscopico delle colonie.

Ma se si distribuisce nei tubi il substrato in quantità sufficiente a ricoprire il fondo della cassula, senza che si debba versare in essa anche l'ultima porzione dell'agar, ove appunto si raccoglie il precipitato, allora riesce facile ottenere le piastre prive dei detriti amorfi, che ostacolano l'esame microscopico.

A questo medesimo scopo possiamo anzi seguire un altro procedimento nella preparazione dell'agar: si scioglie nel brodo l'agar alla proporzione del 4 %, e, senza filtrarlo, si neutralizza e vi si aggiunge il « Blutalkali »; si pone il tutto nella pentola di Koch a 100° C., e, formatosi il precipitato, si filtra per filtro sterile (anche attraverso una falda di cotone) e si distribuisce direttamente nelle piastre, ovvero in provette sterilizzate, qualora non si debba adoperare presto. È bene che la filtrazione si pratichi per filtro sterile, affinchè dopo di essa non occorra una ulteriore sterilizzazione, la quale renderebbe il substrato un po' più molle, per quanto sempre usabile.

Seguendo dunque uno di questi procedimenti, rimane più semplice in pratica l'uso del substrato, specie quando occorra servirsene, come avviene appunto in caso di epidemia colerica, anche fuori di laboratorio.

Ma, per il lato pratico, si può fare ancora di più. Siccome ho osservato, che le piastre, una volta preparate, si conservano benissimo per vari giorni, occorrendo di dover accertare fuori di laboratorio la diagnosi di un caso sospetto di colera, possiamo servirci di piastre che si inviano o si trasportano già pronte, per cui non rimane da fare che la cultura.

Huntemüller consiglia di utilizzare le piastre solo 24 ore dopo che sono state preparate e tenute, sia pure a temperatura ambiente, affinchè l'ammoniaca che si forma, abbia tempo di eliminarsi dal substrato. Parrebbe che ciò non fosse assolutamente necessario, perchè la permanenza delle piastre a 60-65° C. per mezz'ora dovrebbe determinare di per sè l'eliminazione dell'ammoniaca, che è facilmente volatizzabile già a temperatura ordinaria. Ma non è così, tanto è vero, che avendo io usato in alcune ricerche le piastre poche ore dopo la loro preparazione, lo sviluppo del colera fu notevolmente ritardato o mancò del tutto.

Oltrechè colle feci, ho praticato delle esperienze anche con culture pure dei germi che più di frequente possono incontrarsi in esse, specie in condizioni patologiche, prendendo in esame insieme col vibrione colerico, il B. del tifo, il *B. coli*, il B. paratifico *B*, il *B. enteritidis* di Gärtner e il *Proteus vulgaris*.

Orbene, mentre il vibrione del colera, già in 15 ore, dà luogo a colonie bene sviluppate, presentanti i soliti caratteri particolari, gli altri, a prescindere dal *Proteus*, si sviluppano più tardivamente, più stentatamente e producono colonie diverse da quelle del colera. Il *Proteus vulgaris* tende a comportarsi come il colera e non è escluso che anche altri germi diano analoghi risultati.

Tra i vibrioni non colerigeni ho sperimentato il Vibrione di Finkler e Prior, il Vibrione di Massaua, il vibrione di Metschnikoff, il *Vibrio Danubicus* e un altro Vibrione colerasimile. Questi batteri, ad accezione del *Vibrio Danubicus*, di cui viene molto ritardato lo sviluppo, dànno origine a colonie macroscopicamente analoghe a quelle del colera e sviluppantisi nello stesso periodo di tempo. All'esame microscopico però esse presentano due aspetti diversi: si riscontrano cioè, più o meno numerose a seconda del vibrione usato, colonie molto simili, se non identiche a quelle del colera, dalle quali quindi sarebbe difficile differenziarle e colonie, che da quelle del colera si distinguono facilmente, in quanto sono esse pure rotonde, ma presentano tre zone ben distinte che, andando dal centro alla periferia, si succedono in quest'ordine: al centro una specie di nucleo piuttosto spesso, di colorito caffè scuro, uniforme, segue una zona anulare abbastanza spessa, di colorito caffè scuro e finamente granulosa, per cui si differenzia nettamente dal nucleo centrale, e infine, alla parte periferica, una zona pure anulare e finamente granulosa, ma sottile e chiara come se i granuli vi si trovassero molto distanziati l'uno dall'altro.

Queste ultime colonie, ripeto, si distinguono facilmente da quelle del vibrione colerico, ma poichè esistono anche le altre, il substrato, pur mantenendo l'importanza che gli spetta, non si può dire specifico pel Vibrione di Koch.

Confermata adunque l'utilizzazione dell'agar, ho ricercato come agiva l'aggiunta della soluzione alcalina di sangue alla gelatina, attenendomi alle stesse norme indicate da Dieudonné per l'agar.

Ma se prepariamo la gelatina neutra al tornasole al 15 % come d'ordinario, diluita poi col « Blutalkali », rimane troppo molle, venendosi ad avere complessivamente nel substrato solo il 10.50 % di gelatina.

Per eliminare quindi tale inconveniente, occorre preparare il substrato con una proporzione maggiore di gelatina, quale appunto si ha, sciogliendo nel brodo per ogni 70 cmc. di esso 15-20 o 30 gm. di gelatina. Allora, aggiungendo la soluzione alcalina di sangue nelle solite proporzioni, il substrato rimane abbastanza solido e permette di mantenere le culture a 20-22° C. Io ho provato a sciogliere fino a 50 gm. di gelatina per ogni 70 cmc. di brodo, però questa concentrazione non offre alcun vantaggio speciale.

Le piastre si preparano versando separatamente nelle cassule Petri, la soluzione alcalina di sangue e la gelatina fusa a 40-50° C.; presentano la superficie asciutta e si possono adoperare dopo circa 24 ore dalla loro preparazione.

La gelatina al « Blutalkali » si comporta di fronte ai batteri, precisamente come l'agar; permette cioè lo sviluppo abbastanza rapido del vibrione colerico, mentre ostacola la moltiplicazione di altri germi. Infatti, distribuendo col solito mezzo della bacchetta di vetro, una piccola quantità di feci su tutta la superficie, le culture tenute a 18-20° C. non fanno rilevare di solito nelle prime 48 ore dalla semina alcuno sviluppo batterico, o solo rarissime colonie, se le feci non contenevano vibrioni colerici; se invece questi vi erano stati aggiunti, dopo 30 o al massimo 48 ore, le piastre mostrano in alcuni punti un aspetto cribroso per la presenza di piccole escavazioni determinate, per la massima parte, dalla fluidificazione della gelatina dovuta alle colonie di colera. Ognuna di queste escavazioni corrisponde a una colonia e da esse riesce facile ottenere in cultura pura il vibrione di Koch.

A questo momento è inutile fare l'esame microscopico, poichè il segno macroscopico della fusione è indizio più che sufficiente a mostrarci da quali colonie dobbiamo fare l'isolamento.

Esaminando invece le piastre dopo 16-18 ore di cultura, le colonie di colera ci appaiono in via di sviluppo, cogli stessi caratteri che presentano nella gelatina ordinaria.

I vibrioni colera-simili, ad eccezione del *Vibrio Danubicus*, che si sviluppa con molto ritardo, si comportano come il Vibrione colerigeno; la gelatina dunque, al pari dell'agar, non costituisce un substrato specifico pel colera, offre però sull'agar il vantaggio di un segno macroscopico facilmente rilevabile, la fusione, che vale a far differenziare senz'altro le colonie di colera da quelle di molti altri germi, quali i non fondenti, che eventualmente si sviluppassero insieme con esse.

Le piastre di gelatina, una volta preparate, si mantengono per vari giorni e quindi, come quelle di agar, si possono inviare o trasportare già pronte, qualora occorra servirsene fuori di laboratorio.

Anche la gelatina si può preparare in modo che, al momento in cui occorrono le piastre, non si abbia da fare altro che fonderla e versarla. A tale scopo si adotta il seguente procedimento: Si prepara la gelatina neutra e anzichè sterilizzarla dopo distribuita nelle provette, la si sterilizza nelle Erlenmayer. Fatta l'ultima sterilizzazione, la si lascia raffreddare fin verso i 40°C. e per ogni 70 cmc. vi si aggiungono 30 cmc. della soluzione alcalina di sangue già sterile. Si mescola bene il tutto e si distribuisce nei tubi pure sterili. Allora, quando si abbiano a preparare le piastre, basta fondere il substrato a 30°-40°C. e versarlo nelle cassule Petri.

In qualunque altro modo si operi, la gelatina solidifica difficilmente e richiede per mantenersi solida una temperatura ben più bassa, di quella consigliabile per avere uno sviluppo batterico sufficientemente rapido; anzi, se dopo aggiunta la soluzione di sangue, deve essere ancora sterilizzata, può avvenire che rimanga costantemente fluida già alla temperatura di 18°-20°C.

Le indagini finora riferite riguardano l'isolamento del Vibrione colerico dalle feci, ma in vista di questi substrati ho preso in esame anche l'isolamento dall'acqua potabile.

Innanzi tutto ho rilevato che facendo, in agar o gelatina al « Blutalkali », culture di acqua contenente anche in forte quantità gli ordinari germi acquatili fondenti e non fondenti, le piastre rimangono sterili per vari giorni. Era logico dunque pensare che, data la presenza del Vibrione colerico nell'acqua, si dovesse poterlo mettere in evidenza con una certa facilità. Ecco come ho eseguito le ricerche in proposito: un litro d'acqua di conduttura, inquinato artificialmente con poche gocce di una sospensione molto diluita di Vibrioni colerigeni, si trasforma in una soluzione all'1 % di peptone e cloruro di sodio, aggiungendovi la necessaria quantità di soluzione concentrata di dette sostanze e si distribuisce in boccette di Erlenmayer, in alcune delle quali si versa, nella proporzione di 30 su 70 di acqua, la soluzione alcalina di sangue. Dopo 20 ore di permanenza in termostato a 37°C. si osserva che nelle prove senza « Blutalkali », il colera ha dato luogo alla caratteristica pellicola superficiale e all'esame a goccia pendente si rilevano i vibrioni, coi loro caratteri più tipici, associati a molti altri germi, nelle prove con « Blutalkali » non si ha pellicola superficiale e l'esame a goccia pendente rivela degli ammassi di germi poco mobili.

Da queste prime culture dell'acqua si fanno delle piastre di isolamento in agar e gelatina al « Blutalkali ». Tutte le culture fatte dall'acqua, aggiunta della soluzione alcalina di sangue, non dànno risultato soddisfacente, a causa del lento e scarso sviluppo batterico, quelle invece fatte dall'acqua senza sangue, nei substrati aggiunti di « Blutalkali » dànno nel solito periodo di tempo (15-20 ore per l'agar, 30-48 ore per la gelatina) colonie isolate, che si riscontrano essere nella quasi totalità di vibrione colerico; nelle piastre di gelatina e agar ordinari, colonie più numerose, per lo sviluppo anche di germi acquatili fondenti e non fondenti.

Da questa indagine ripetutamente eseguita e sempre cogli stessi risultati, veniva chiaramente indicato il modo con cui dovevano usarsi questi substrati per ritrarne i vantaggi che sono in grado di offrire. E cioè in presenza di acqua sospetta di inquinamento con vibrione colerico, l'aggiunta all'acqua di « Blutalkali » riesce inutile, se non dannosa; si dovrà invece fare la cultura di arricchimento, trasformando l'acqua in soluzione all'1 % di peptone e cloruro di sodio, e dopo un opportuno tempo di sviluppo, praticare le culture per strisciamento su piastre di agar e gelatina, contenenti la soluzione alcalina di sangue.

La bontà del metodo mi è stato confermata da analoghe esperienze, eseguite inquinando artificialmente l'acqua di conduttura con scarsa quantità di vibrioni colerici e abbondante quantità di B. del tifo, *B. coli*, B, paratifico *B*, e *B. enteritidis* di Gärtner: l'isolamento del Vibrione di Koch mi è riuscito sempre facilmente.

Ho voluto provare se non fosse possibile isolare il vibrione direttamente dall'acqua e a tale scopo ho ricorso a un metodo di precipitazione, che dà ottimi risultati per l'isolamento del B. del tifo, cioè al metodo di Ficker modificato dal Müller (1). Ecco in che consiste: a tre litri dell'acqua sospetta, si aggiungono cmc. 12 di soluzione di soda al 10 % e cmc. 10.5 di soluzione al 10 % di solfato di ferro. Si agita con una bacchetta di vetro e si lascia in riposo per un'ora, durante la quale, il precipitato che si forma, si raccoglie in fondo al recipiente. Allora si versa l'acqua soprastante e filtrando il resto su carta ordinaria da filtro, si

raccoglie su di essa il precipitato, dal quale poi si fanno culture per strisciamento sull'agar e la gelatina al « Blutalkali » per isolare il colera.

Orbene eseguendo il metodo coll'acqua potabile artificialmente inquinata con scarso quantitativo di vibrioni colerici e con forte quantità di B. *coli* solo, o associato al B. del tifo, al B. paratifico *B*, e al B. *enteritidis* di Gärtner, l'isolamento del Vibrione di Koch non offre alcuna difficoltà. Qualora poi si avesse ragione di sospettare che il vibrione colerico esista nell'acqua in scarsissima quantità, è consigliabile fare dal precipitato culture di arricchimento in brodo, o in acqua peptonizzata o, meglio ancora, in gelatina fluida al « Blutalkali », come indicherò in seguito, e praticare poi da queste le piastre di gelatina e di agar aggiunti della soluzione alcalina di sangue.

A proposito delle indagini eseguite coll'acqua potabile, ho accennato che trasformando l'acqua in una soluzione all'1 % di peptone e cloruro di sodio, l'aggiunta di « Blutalkali » non dà risultati soddisfacenti. Veramente Dieudonné, nella sua breve comunicazione, ha rilevato che i substrati liquidi non riescono vantaggiosi. Ma poichè egli non dà alcuna spiegazione in proposito, ho creduto opportuno estendere le indagini anche in questo senso.

Preparati brodo e acqua peptonizzata, neutri al tornasole, vi ho aggiunto nella proporzione di 30 a 70 la soluzione alcalina di sangue e vi ho praticato culture di vari microrganismi, compreso il colera. Realmente il risultato non è soddisfacente, perchè il vibrione colerigeno solo qualche volta giunge a dare la caratteristica pellicola superficiale, mentre gli altri germi, sebbene alcuni con qualche ritardo, si sviluppano anch'essi. La stessa incostanza di risultati si verifica facendo nei substrati liquidi la cultura di feci inquinate di colera e spalmate anche sulle pareti del tubo al livello superiore del liquido. Mi sono dunque convinto che l'osservazione di Dieudonné è giusta, ma, dichiaro il vero, non sono egualmente riuscito a comprenderne in modo chiaro la ragione.

L'insistenza colla quale ho seguìto queste indagini è stata determinata dall'idea di utilizzare i substrati liquidi al « Blutalkali » per le culture di arricchimento, qualora il materiale sospetto colerico, e, p. es., le feci, contenesse una così scarsa quantità di vibrioni, da rendere poco probabile l'esito positivo della ricerca, praticata senz'altro per mezzo delle piastre. E poichè l'acqua peptonizzata e il brodo non corrispondevano allo scopo, ho tentato di risolvere il problema per altra via.

A proposito della gelatina, ho notato che se la prepariamo unendovi la soluzione alcalina di sangue prima di sterilizzarla, per l'ulteriore riscaldamento a 100° C., essa talvolta non solidifica più. Orbene, le culture in gelatina così preparata e già di per sè fluida, oppure in gelatina di per sè solida, ma fusa e aggiunta di « Blutalkali », tenute per 15-20 ore in termostato a 37° C. (temperatura alla quale la gelatina si mantiene liquida), corrispondono benissimo come culture di arricchimento: in questo periodo di tempo, infatti, il B. del tifo, il *B. coli*, il B. parati-

(1) Müller: *Ueber den Nachweis von Typhusbacillen in Trinkwasser*, ecc. Zeit. f. Hyg. u. Infectionskrank., Bd. LI.

fico *B* e il *B. enteritidis* di Gärtner non si moltiplicano o solo limitatamente, il Vibrione colerigeno invece si sviluppa abbastanza rigoglioso. Facendo allora da queste culture le piastre di agar e gelatina al « Blutalkali », l'isolamento del Vibrione di Koch rimane assicurato. Il metodo dunque è raccomandabile, poichè aumenta notevolmente la probabilità e la facilità di mettere in evidenza il vibrione colerigeno, anche quando il germe è scarsamente rappresentato nei materiali sospetti.

Qualunque sia poi il procedimento seguìto, ben si comprende che non sono da trascurarsi anche altre misure atte a facilitare l'esito favorevole della ricerca, come sarebbe, p. es., per le feci, il correggerne la reazione, ove essa fosse eccessivamente alcalina o acida.

* * *

I substrati in questione, permettendo di fare le culture con una quantità di materiale sospetto molto maggiore che con altri e favorendo lo sviluppo del Vibrione colerico, mentre ostacolano quello dei germi che più di frequente si trovano con esso commisti, offrono vantaggi tanto evidenti, da non essere necessario insistervi a lungo per farli rilevare.

Anche io non ho avuto occasione di sperimentare con feci di colerosi, ma, dal momento che questi substrati corrispondono bene per i materiali artificialmente inquinati, non si comprenderebbe perchè non dovessero egualmente corrispondere per gli stessi materiali naturalmente infetti, nei quali anzi, per la grande quantità di vibrioni, abbiamo spesso condizioni più favorevoli che nelle esperienze.

Conclusione.

Perciò, dalle ricerche finora eseguite, appare giustificato dedurre, come conclusione definitiva, che ogniqualvolta si debba praticare l'isolamento del Vibrione di Koch è raccomandabile di ricorrere, anzichè all'agar e alla gelatina semplici, all'agar e alla gelatina contenenti la soluzione alcalina di sangue proposta dal Dieudonné, non trascurando di praticare frattanto anche culture di arricchimento a 37° C. nella stessa gelatina.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO
diretto dal prof. R. JEMMA

Influenza di alcune aggressine eterologhe sulla infezione sperimentale da micrococco di Bruce.

Ricerche del dottor SALVATORE MAGGIORE, assistente.

Dopo che C. Bail nel 1905, ebbe dimostrata, nell'organismo vivo, la presenza di aggressine, ed ebbe pubblicate le sue esperienze, relativamente al tifo, al colera ed al carbonchio ematico, numerose ricerche vennero iniziate da parte di vari osservatori.

Kikuchi ne intraprese lo studio per la dissenteria, Weill per il colera dei polli, e lo streptococco, Salus per il *coli*, Citron per il bacillo della peste suina, ecc.

Anche in Italia l'argomento venne, sotto svariati punti di vista, preso in considerazione da Bruschettini, Fede, Scarano, Evoli, La Franca, Paccanaro, e principalmente dal De Blasi.

Senza entrare in discussione sulle varie e numerose critiche, sorte al proposito delle aggressine, e sui vari giudizi emessi dagli autori, in rapporto alla natura ed al meccanismo di produzione di esse, le conclusioni, cui si è pervenuti, sono le seguenti:

1° Sotto l'influenza degli essudati aggressinici, di per sè non dannosi, delle dosi, non mortali di batteri, diventano mortali.

2° La simultanea inoculazione di una dose mortale di cultura batterica, e di aggressina corrispondente, accelera il decorso dell'infezione, la cui maggiore gravità è anche attestata dal reperto necroscopico.

3° Il trattamento degli animali, con liquido aggressinico, induce un'immunità antiaggressinica, fondamentalmente diversa dalla immunità battericida, che si ottiene coi comuni metodi. (Bail e collaboratori).

4° Le aggressine non sono specifiche, potendo una sostanza tossica, proveniente da un essudato aggressinico, aumentare la capacità d'infezione di un microrganismo di specie diversa (Doerr).

* * *

Basandomi su quest'ultimo concetto, alla conferma del quale, molte ricerche sono state eseguite (influenza delle aggressine del tifo su alcuni paratifi, del *coli* sul tifo, del tifo e dello streptococco sulla tubercolosi, ecc., ho voluto, quest'anno,

studiare il comportamento della infezione da Micrococco melitense, sotto l'influenza delle aggressine del *b. coli*, del tifo, del paratifo *A*, del paratifo *B*.

Per la produzione delle aggressine ho seguìto la tecnica proposta dal Bail. Per disporre di culture virulente di M. melitense, ho praticato dei ripetuti passaggi in conigli di piccola età (50-60 giorni) i quali si presentano abbastanza sensibili al micrococco. Ho così potuto ottenere delle emulsioni, titolate, le quali, alla dose di tre centimetri cubici, sono stati capaci di uccidere una cavia, del peso medio di grammi 250, nello spazio di 6-8 giorni.

Non ho adoperato dosi più elevate, allo scopo di potere studiare, per una durata di tempo maggiore, il decorso e l'evoluzione dell'infezione.

Delle varie specie di aggressine, ne ho inoculato costantemente un centimetro cubico, tranne che nel caso del tifo, per il quale ho usato anche dosi doppie.

I risultati sono riassunti nelle seguenti tabellle:

I SERIE.

(*Bacterium Coli e M. Melitense*).

Esperienza	Cavia di peso — grm.	Aggressina Coli — cmc.	Emulsione M. Melitense — cmc.	Giorno della morte
I	270	1	3	terzo
II	250	1	3	secondo
III	265	1	3	secondo

II SERIE.

(*Paratifo* B *e M. Melitense*).

Esperienza	Cavia di peso — grm.	Aggressina Paratifo *B*. — cmc.	Emulsione M. Melitense — cmc.	Giorno della morte
I.	260	1	3	quarto
II	275	1	3	terzo
III	280	1	3	quarto

III Serie.

(*Paratifo* A e *M. Melitense*).

Esperienza	Cavia di peso — grm.	Aggressina Paratifo *A* — cmc.	Emulsione M. Melitense — cmc.	Giorno della morte
I.	280	1	3	quinto
II	265	1	3	quinto
III	270	1	3	quinto

IV Serie.

(*Tifo* e *M. Melitense*).

Esperienza	Cavia di peso — grm.	Aggressina Tifo — cmc.	Emulsione M. Melitense — cmc.	Giorno della morte
I.	270	1	3	settimo
II	275	1	3	ottavo
III.	260	2	3	settimo
IV.	265	2	3	ottavo.

Dai risultati ottenuti si rileva che:

La simultanea inoculazione di aggressina (un centimetro cubico) e di emulsione di cultura di M. melitense, aggrava ed accelera il decorso dell'infezione nel caso del *b. coli*, del paratifo *A*, del paratifo *B*. Non determina apprezzabili modificazioni nel caso del b. del tifo, anche adoperando dosi doppie di aggressina.

Delle tre specie accennate, la massima efficacia spetta all'aggressina del *b. coli*, per influenza della quale, l'animale muore dal secondo al terzo giorno dall'inoculazione, e cioè quattro o cinque giorni prima dell'epoca, in cui avrebbe dovuto morire, per effetto della sola infezione melitense.

In seconda linea figura l'aggressina del paratifo *B*, la quale accelera la morte dell'animale di tre giorni; ed a questa segue quella del paratifo *A*, per la quale la morte dell'animale viene accelerata solo di due giorni.

In rapporto ai risultati dell'aggressina del tifo, a darci ragione della mancanza

di qualsiasi modificazione nel decorso e nell'evoluzione dell'infezione, possiamo emettere tre ipotesi:

1° Che il b. del tifo non produca aggressina.

2° Che l'aggressina del tifo non abbia la proprietà, di tutte le altre aggressine, di influenzare il decorso dell'infezione di microrganismi di specie diversa.

3° Che il micrococco (per sè stesso) sia poco e niente sensibile all'aggressina del b. del tifo.

Per quanto riguarda la prima ipotesi, se, da una parte, troviamo in appoggio di essa, l'autorevole giudizio di Neumann, il quale nega al B. del tifo la proprietà di produrre aggressine, d'altra parte figurano contro di essa parecchi lavori (compresi alcuni dello stesso Bail) per i quali l'esistenza delle aggressine tifiche non merita discussione.

Di guisa che, noi, pur tenendo presente tale disparità di giudizi, non siamo autorizzati di accettare in modo assoluto, l'ipotesi emessa.

Facilmente può venire esclusa la seconda eventualità invocata, in rapporto alla specificità delle aggressine tifiche, tenendo in considerazione gli studi al proposito, da parte di Citron, Salus, Sauerberk, dai quali resta stabilito, che l'aggressina del B. del tifo, analogamente alle aggressine di molti altri batteri, influenza, in vario modo e secondo i vari casi, il decorso delle infezioni nelle quali è stata studiata.

L'ipotesi, che meglio risponde alla interpretazione dei risultati, ottenuti nel nostro caso, è quella per la quale noi attribuiamo al M. melitense una speciale insensibilità verso l'aggressina tifica, pur ritenendolo abbastanza sensibile alle aggressine del *coli*, del paratifo *B*, del paratifo *A*.

Per quali speciali condizioni il micrococco di Bruce si comporti in tal modo, a quali cause debba riferirsi questa particolarità, io non sono al caso di dare una spiegazione; ma il fatto, stando ai risultati da noi ottenuti, esiste, ed ha tanto maggiore valore in quanto può venire utilizzato nella valutazione prognostica nelle affezioni associate con micrococco melitense.

BIBLIOGRAFIA,

DEUSCH e FEISTMANTEL. *Vaccini e sieri.* (Traduzione di BELFANTI e ASCOLI). Torino, Rosemberg e Sellier, 1905.

BAIL O. *Unters. über Typhus- und Choleraimmunität.* Archiv f. Hygiene, 1905, Bd. 52.

BAIL. *Bezieh. zwischen Aggress. und Leibsubst. von Bakt.* Münchener med. Wochenschr., 1905.

WASSERMANN und CITRON. *Zur Frage der Bildung von bakt. Angrisstoffen,* etc. Deutsch. med. Woch., 1905.

CITRON. *Ueber die Immunis. mit Exsud.,* etc. Central. für Bakt., Orig. 1905, Bd. 4.

N. MORI. *Contributo alla conoscenza degli essudati specifici.* La Clinica veterinaria, 1905.

BANDI. *Per una quistione di priorità a proposito delle aggressine e dei vaccini aggressinici.* Gazzetta Ospedali e Cliniche, 1906.

WOLFF A. *Die Aggressinlehre.* Centr. f. Bakt., Referate, 1906, Bd. 41.

DOERR. *Ueber die infectionsbeförnernde Wirkung steril. Exud.* Centralblatt für Bakt., Orig., 1906.

KRAUS R. GRUBER. Freie Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin, 7-9, 1906.

BAIL und WEIL. *Weitere Versuche über Staphylocokkenaggressivität.* Centralbl. f. Bakt., 1906.

KRAUS R. und PRIBROM E. *Ueber Staphylokokkentoxin und dessen Antitoxin.* Wiener klin. Wochenschr., 1906.

BAIL O. und WEIL. *Unters. zwischen aggressiven Exsudaten und Bakterienextrakten.* Centralblatt für Bakt., 1906.

E. WEILL und NIKAJAMA. *Die Phagocytosebehinderung des Subtlis-Aggressin.* Berliner med. Wochenschr., 1906.

O. BAIL und WEILL. *Kurze Mitteilung betreffend die Aggressivität der Staphylokokken.* Wiener klin. Wochenschr., 1906.

G. SALUS. *Neue biologische Beziehungen zwischen Koli und Tiphusbacillen zugleich ein Beitrag zur Lehre vom Aggressin.* 1906.

E. LEVY und W. FORNET. *Ueber Filtrataggressine.* Deutsche medizinische Wochenschr., 1906.

IULIUS. *Immunisierung gegen die Bakterien der Hog-Cholera mit Hilfe von Bakterienextrakten. Ein Beitrag zur Aggressinfrage.* Zeitschr. für Hyg., 1906.

F. ERREN. *Ueber aktive Immunität gegen Rinosclerome und Pneumobacillen.* Centralblatt für Bakter., 1906.

SAUBERBECH ERNEST (Basel). *Ueber Aggressine. Eine experimentelle Studie.* 1906.

CITRON IULIUS und PÜTZ. *Ueber die Immunisierung gegen Hühnercholera, Wild- und Schweineseuche mit Bakterienextrakten (künstlichen Aggressinen nach* WASSERMANN-CITRON). Zeitschr. für Hyg., 1907.

WASSERMANN A. und CITRON. *Ueber den Unterschied zwischen natürlichen und künstlichen Aggressinen.* Centralblatt für Bakter., Orig., 1907.

FRIESE HERMANN. *Kritische und experimentelle Studien zur Aggressinfrage.* 1907.

SALUS GOTTLIEB. *Experimentelle Untersuchungen über das Wachstum des Diphteriebazillus in Tierkörper* ecc. Arch. für Hyg., 1907.

DE WAELE H. *Aggressin und Dyalise.* Centralblatt für Bakt., I. Orig., 1907.

WEIL E. und K. TSUDA. *Behinderung der Reagensglasphagocytose.* Berliner klin. Woch., 1907.

DOERR R. *Erwiderung auf den Artikel von Salus über Aggressine und die Bemerkungen von Bail.* Wiener klin. Wochenschr., 1907.

BALDREY S. H. *Aggressin in Barbone, their application as an immunizing agent.* Journ. of trop. veterin. Science, 1907.

TEDENLES E. *Weiteres über die sogenannten nichtbakteriellen Aggressine.* Centralblatt für Bakt., 1907.

LEVY und GRANSTEÖM-WOSKOBÖINIKOW. *Ueber die infektionbegünstiegende, aggressinartige Wirkung der Filtrate junger Bouillonkulturen.* Centralblatt für Bakt., 1908.

DE BLASI. *Sulla natura delle aggressine e sul loro comportamento rispetto alle opsonine.* Annali d'Igiene sperimentale, 1908.

Barlocco. *Osservazioni sperimentali sull'aggressina diplococcica.* Ann. Institut Pasteur, 1908.

Evoli. *Influenza delle aggressine del tifo sul determinarsi e sul decorso della tubercolosi sperimentale.* Tommasi, 1908.

La Franca. *Influenza delle aggressine dello streptococco sul determinarsi e sul decorso della tubercolosi sperimentale.* Medicina italiana, 1908.

M. Levi della Vida. *Di alcune proprietà degli essudati aggressinici e delle endotossine da b. Coli.* Annali d'Igiene sperimentale, 1908.

Paccanaro. *Studi sull'aggressina carbonchiosa.* Annali Istituto Maragliano, V, 1909.

Bail und Weil. *Die Staphylokokkenaggressine.* Wiener klin. Woch., 1909.

Bürgers und Hosch. *Ueber Angriffstoffe.* Zeitschr. für Immunit., I. Orig., 1909.

Zode Martin. *Ueber Opsonine und Aggressine, vorwigend von Pneumokokken.* Zeitschr. für Immunit., Origin., 1909.

Brouardel e Gilbert. *Malattie microbiche in generale.* (*Aggressine*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVII Roma, giugno 1910 Vol. XVII-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA

diretto dal prof. R. FELETTI

Studio delle Leishmanie nel succo della milza dei bambini affetti da kala-azar

per il dott. A. TOMASELLI, assistente.

(Con una tavola litografica a colori).

È mia intenzione di occuparmi in questa nota di alcune particolarità riguardanti la morfologia e lo sviluppo dei corpi di Leishman nella milza degli ammalati di kala-azar infantile. La ricerca dei parassiti in altri organi non ci è stata permessa in alcun modo.

L'argomento è stato oggetto di studio da parte di alcuni autori. La morfologia di tali corpi oltre che dallo stesso Leishman è stata anche descritta de Pianese, Nicolle, Gabbi, Feletti ed altri. E se nelle linee generali esiste una grande analogia tra i diversi reperti, tuttavia per alcuni dati l'accordo non è stato ancora raggiunto.

Il Leishman ha descritto un solo tipo di parassita costituito da una massa protoplasmatica ovale o rotondeggiante, jalina, a bordi netti, talora vacuolizzata e da due ammassi cromatinici, uno più grosso (nucleo), uno più piccolo, bastonciniforme (blefaroplasto). Lo stesso autore talvolta ha trovato anche forme con due grosse masse cromatiniche e con due nuclei nello stesso corpo; il che ha fatto pensare ad una moltiplicazione per semplice divisione.

Questi corpicciuoli si sono presentati ad ammassi od isolati; nel primo caso apparivano inclusi in una sostanza fondamentale colorantesi in bleu col Giemsa, con aspetto di protoplasma granulare.

Il Pianese ha distinto i corpi di Leishman in tre forme: una grande, ovalare o piriforme con membrana, protoplasma, nucleo e blefaroplasto; una di media grandezza rotonda a membrana, protoplasma e nucleo; la terza di minima grandezza, rotondeggiante con nucleo e scarso alone protoplasmatico. Il protoplasma è descritto da lui come tenuissimo, finamente granuloso, mai vacuolare. Riguardo alla sede ammette che siano tutti intracellulari, talvolta raggruppati in cumoli che hanno intorno una listerella di protoplasma addensato che forma una specie di capsula. In quanto allo sviluppo il Pianese ha ritenuto che la forma piccola e di più semplice struttura rappresentasse la fase iniziale del ciclo evolutivo che il parassita percorrerà dentro la cellula della milza. Ed avendo egli notato che la forma ovalare — più evoluta — si riscontrava più nel midollo delle ossa che nella milza; la rotonda, di media grandezza, meno evoluta, più nel fegato che nella milza; e la rotonda di minima grandezza — poco evoluta e iniziale — soltanto nel fegato, ne deduceva che l'organo, nel quale il parassita prima si colonizza, fosse il midollo delle ossa, a cui avrebbe seguito la milza e poi il fegato, ed ulteriormente le ghiandole linfatiche e forse altri organi.

Riguardo alla moltiplicazione, nè in preparati a secco nè a fresco, ha potuto osservare alcun accenno a moltiplicazione.

Il Nicolle nei preparati per strisciamento del succo splenico ha visto i parassiti o liberi o intracellulari, ovvero riuniti in una specie di *ganga*. I corpi liberi erano costituiti da protoplasma e da due cariosomi; quelli intracellulari erano contenuti nelle grandi cellule mononucleari. Riguardo alla sostanza mal definibile, chiamata *ganga* da Laveran e Mesnil, il Nicolle ha ritenuto che fosse un pezzo del corpo dei leucociti e delle cellule della milza, che viene a staccarsi in seguito a strisciamento. Ha visto infine nel sangue splenico alcune forme di moltiplicazione del parassita, la quale avviene per divisione longitudinale.

Anche il Feletti, in una nota preventiva di recentissima pubblicazione, ha portato un contributo allo studio della morfologia e biologia dei corpi di Leishman nella milza.

Sullo stesso argomento rapidamente accennato dal mio Maestro, desidero intrattenermi.

I preparati che servirono allo studio, furono allestiti con succo della milza. Alcuni vennero fissati in alcool-etere od in alcool metilico e colorati col liquido di Giemsa, altri infine furono osservati a fresco senza colorazione alcuna. Un buon metodo per accertarsi della presenza o meno dei parassiti nel succo splenico mi è parso il seguente: 1° mettere per pochi minuti

(10-15) i vetrini porta-oggetti sui quali è stato disteso il succo da esaminare, in alcool-etere; 2° porre una goccia di una soluzione acquosa di bleu di metilene su un vetrino copri-oggetto e sovrapporlo al vetrino porta-oggetto. Così facendo, dopo qualche minuto i parassiti ricercati, se sono presenti saranno ben colorati. In tal caso si leva il vetrino copri oggetto, si asciuga l'altro, il quale rimane così utilizzabile.

Nel caso in cui la colorazione al bleu di metilene non riuscisse gradita, si scolorerà il vetrino porta-oggetti in alcool e si colorerà con la soluzione preferita.

Tale metodo più semplice, più rapido degli altri, mi è parso anche migliore di quello della colorazione vitale, poichè quest'ultimo non permette di utilizzare ulteriormente il preparato che è servito per la prima osservazione fatta a scopo diagnostico. Da uno studio sintetico dei reperti pazientemente raccolti, è stato possibile rilevare alcuni dati che andrò esponendo.

Nei miei preparati di succo splenico i corpi di Leishman si presentano sotto differenti aspetti che non è difficile corrispondano a varie fasi della vita del parassita.

Gli elementi per così dire primordiali sarebbero rappresentati da piccole forme il cui diametro longitudinale è di 1-1.5 μ e quello trasversale di 0.5-1 μ. In esse un grosso nucleo fa contrasto con lo scarso protoplasma. Il corpo protoplasmatico è di forma ovoidale. Il nucleo sempre eccentrico, sovente trovasi spinto verso l'estremità appuntita. Non si notano mai vacuoli nè dentro il nucleo, nè dentro il protoplasma di questi piccoli elementi. In essi il blefaroplasto non è visibile (fig. 1).

Esistono molte forme di media grandezza il cui diametro longitudinale è di 1.5-2 μ, e quello trasversale di 1-1.5 μ. La loro forma prevalentemente è ovoidale; il nucleo suole essere disposto perifericamente e medialmente. Esso appare finamente granuloso; il blefaroplasto è puntiforme (fig. 2).

Finalmente si notano corpi di maggior dimensione; il loro diametro longitudinale misura 2-2.5 μ; quello trasversale 1.5-2.5 μ. La loro figura è rotondeggiante od ovale; il nucleo è più grosso che nelle altre forme. Il blefaroplasto sovente è bastonciniforme; in alcuni però è puntiforme. Tale vario aspetto del blefaroplasto è probabile sia dovuto alla posizione del parassita sotto il campo del microscopio (fig. 3).

Alcune considerazioni possono farsi sui reperti già descritti. I nostri preparati anzitutto non ci autorizzano ad ammettere che le forme grandi siano sempre ovalari o piriformi e le medie e piccole costantemente rotonde. Abbiamo infatti osservato delle forme grandi rotondeggianti e delle piccole ovalari o piriformi. Nè ci si può obbiettare che ciò sia dovuto allo strisciamento poichè queste forme ci sono apparse anche tali nei preparati allestiti a fresco o con la colorazione vitale, in cui non ho usato strisciamento. Il fatto poi che ci fu possibile vedere nel succo della milza delle piccole forme costituite

da un nucleo e protoplasma, ci fa ammettere che tali corpicciuoli non siano soltanto nel fegato (Pianese). Quindi ci sembra non abbastanza fondata l'ipotesi che essendo i parassiti più piccoli solo nel fegato, l'organo nel quale il parassita prima si colonizza sia il midollo delle ossa a cui seguirebbero la milza ed il fegato.

La moltiplicazione dei corpi di Leishman dentro la milza avviene per un processo di divisione longitudinale. Il primo a dividersi è il nucleo; si vedono infatti alcuni parassiti in cui il nucleo si presenta falcato mentre il corpo cellulare non presenta accenno a divisione (fig. 4); in altri elementi il nucleo è diviso in due blocchetti cromatinici a margini ben distinti ed il corpo protoplasmatico non è ancora diviso (fig. 5). In stadî successivi anche il corpo si divide in due secondo l'asse longitudinale. Tale divisione abbiamo potuto seguirla nelle sue diverse fasi; s'inizia alle due estremità del corpo di Leishman con una incisura per parte (fig. 6); queste due incisure si fanno sempre più profonde in modo da dividere in due il parassita (fig. 7). Ciascuno dei due elementi neoformati si compone del protoplasma e del nucleo.

Difficile a spiegarsi è il comportamento del blefaroplasto. Questo corpicciuolo negli elementi in cui il nucleo è in divisione incipiente o completa, talvolta manca. Altre volte invece appare disposto trasversalmente tra i due nuclei, ovvero soltanto in uno dei due elementi in formazione. Una spiegazione sicura di questi reperti non è facile. Nè dai miei preparati ho potuto stabilire se avvenga anche una divisione del blefaroplasto oppure se questo si formi secondariamente dal nucleo dei parassiti già divisi.

La sede della moltiplicazione verosimilmente è il corpo delle grandi cellule della milza e dei grossi mononucleati. Infatti in essi ci è possibile vedere riuniti in quantità talora considerevole i parassiti di Leishman. Altre volte questi li abbiamo visti dentro una delle così dette ganghe. Riguardo al significato di queste ultime sembra verosimile la definizione che ne ha dato il Nicolle, cioè che esse siano un residuo del corpo delle cellule della milza.

Le ganghe (fig. 8-9) con la soluzione del Giemsa, generalmente assumono un colorito roseo; raramente uno bleuastro. Esse si presentano rotondeggianti, di aspetto ialino, di varia dimensione e contengono un numero più o meno ricco di parassiti. Questi ultimi in maggior parte sono piccoli; di alcuni si vede solo il nucleo; di altri si vede anche il blefaroplasto puntiforme molto avvicinato al nucleo. Si vedono inoltre dei corpi in cui è ben disegnato anche il margine protoplasmatico ed in qualcuno di essi il nucleo appare in incipiente divisione (fig. 8-*b*). Nella figura 9 si vede una ganga che ha l'aspetto di un nido da cui stanno per liberarsi dei piccoli parassiti. Essi pare che in questa abbiano trovato culla ed alimento.

Accanto alle forme già descritte nella loro differente fase di sviluppo, ne vanno ancora ricordate altre che per i loro caratteri rappresenterebbero



FIG 1



FIG. 2



FIG. 3



FIG. 4





FIG. 5





FIG. 6

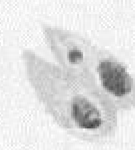


FIG. 7.

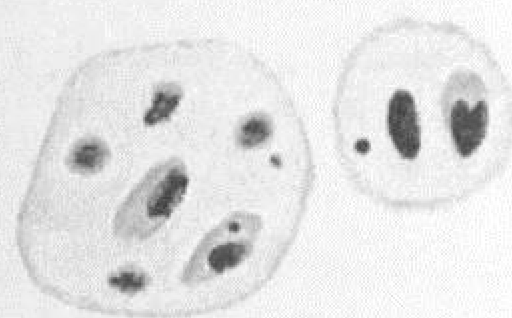




FIG. 8.

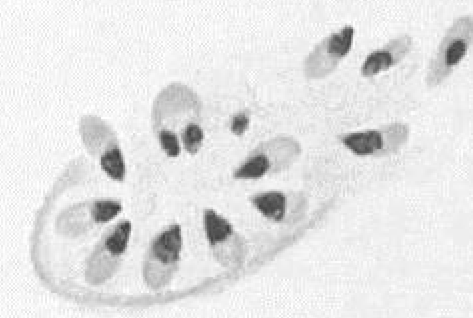


FIG. 9.



FIG. 10



FIG. 11.



FIG. 12.

STAB. CASETTI & C. - ROMA

una fase involutiva. Questa s'inizia con una vauolizzazione del corpo protoplasmatico (fig. 10) il quale appare rigonfiato, a margini meno netti, colorato in bleuastro con la soluzione del Giemsa. Anche il nucleo dopo il protoplasma subisce il fenomeno della vacuolizzazione e quindi lentamente si dissolve (fig. 11). Pare che per ultimo resti il bleforoplasto (fig. 12) il quale anch'esso è destinato a scomparire benchè si mantenga ben colorato anche quando il processo di degenerazione vacuolare ha invaso il corpo cellulare ed il nucleo.

Conclusioni.

Riassumendo, dalla morfologia dei corpi di Leishman nel succo splenico pare che possano dedursi i seguenti fatti:

1° I corpi di Leishman presentando differente sviluppo dei loro elementi (nucleo, protoplasma, blefaroplasto) fanno pensare a successivi stadî di sviluppo.

2° La loro moltiplicazione avviene per divisione longitudinale rispettivamente del nucleo, del corpo cellulare e probabilmente del blefaroplasto.

3° La sede della moltiplicazione è il corpo delle grandi cellule della milza e di alcuni mononucleari.

4° La morte del parassita avviene per un processo di vacuolizzazione successivamente del corpo cellulare e del nucleo. Il blefaroplasto è l'ultimo a scomparire.

Ringrazio sentitamente il mio Maestro prof. Feletti per gli aiuti datimi.

Catania, 1 aprile 1910.

CITAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

LEISHMAN. *Trattato delle malattie dei paesi tropicali*, pubblicato dal dr. CARLO MESE. Il *kala-azar*.

PIANESE. *Ulteriori ricerche su l'Anaemia infantum a Leishmania.* Atti R. Accademia Chir., Napoli, 1908.

NICOLLE. Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, 1908-909.

FELETTI. *Contributo allo studio delle Leishmanie.* Pathologica, vol. II, n. 32.

II.

R. Istituto di clinica medica
diretto dal prof. Guido Baccelli

Sul pigmento malarico

nota preliminare (1)

del prof. VITTORIO ASCOLI, incaricato delle malattie della nutrizione.

Già Lancisi aveva rilevato che nei morti di perniciosa gli organi ipocondriaci — milza e fegato — erano grossi e lividi all'aspetto. Bright notava il colorito scuro della corteccia cerebrale, paragonandolo alla grafite. Folchi aveva notato, nel praticare il salasso, che il sangue nelle perniciose era più nero che in qualsiasi altra condizione morbosa.

Quando venne applicato il microscopio all'esame dei visceri, Meckel (1847) trovò dei granuli sparsi in mucchietti di pigmento nero nel sangue di una alienata morta di febbri intermittenti: opinò che provenisse dalla milza, la quale era grossa e carica dello stesso pigmento.

Virchow notò che il pigmento era incluso in cellule analoghe ai globuli bianchi.

Frerichs, studiando la disposizione del pigmento malarico, osservò che in certi casi si rinveniva unicamente nella milza, in altri nella milza e nel fegato. che mai si trovava in circolo senza che le grandi glandole ipocondriache ne fossero cariche. Confermò che il pigmento nella milza era incluso ora in leucociti, ora in cellule tozze, ora in cellule fusiformi. Opinò che si formasse nella milza dal sangue, per azione di una sostanza acida propria delle febbri intermittenti.

Arnstein fece la esatta constatazione che il pigmento esisteva nel sangue circolante oltre che negli organi dei deceduti con la febbre: mancava invece nel sangue se la morte era venuta qualche giorno dopo terminate le febbri: ne dedusse che il pigmento si formasse in circolo nell'accesso febbrile e si deponesse quindi negli organi.

Kelsch indipendentemente da Arnstein arrivava allo stesso risultato e trovava che il pigmento predomina nella vena splenica e nella vena porta.

Da allora l'origine del pigmento nel sangue circolante, la melanemia, fu ammessa generalmente.

Laveran riconobbe (1880) che i corpi pigmentati nel sangue erano dei

(1) Presentata al Congresso internazionale medico di Budapest, agosto 1909.

parassiti: trovava la base della sua opinione nei flagelli che da quelli si dipartivano.

Contemporaneamente, con lo studio minuto dei globuli rossi, Marchiafava e Celli stabilirono dal 1879 al 1884 la genesi intraglobulare del pigmento.

Tutti gli autori qui ricordati ammisero che questo pigmento si trovasse unicamente nella malaria, fosse *specifico*.

Questo è il progresso delle cognizioni intorno al pigmento, compiutosi in circa 40 anni di ricerche (dal 1847 al 1884). Fu lo studio del pigmento che condusse alla scoperta dei parassiti della malaria. Da allora i ricercatori si occuparono del parassita e abbandonarono lo studio del *pigmento* — il filo conduttore che ha guidato alla trasformazione dell' intera patologia della malaria.

***

Questi fatti, qui enunciati secondo la loro evoluzione storica, racchiudono quanto noi finora conosciamo di accertato intorno al pigmento.

Da qualche anno ho ripreso in esame le questioni relative al pigmento, e mi tengo onorato di esporre qui i primi risultati raggiunti.

Il pigmento malarico per l'aspetto nerastro, perchè scarsamente solubile e perchè non dava le reazioni microchimiche del ferro, si è chiamato *pigmento melanico* o *melanina*. Si è quindi coniata la frase, che viene stereotipicamente ripetuta, che *il parassita vive a spese del globulo rosso trasformando l'emoglobina in melanina*.

Ora, senza neanche accennare alla immensa serie di lavori che sulle melanine sono stati fatti da Nencki fino a noi, ricorderemo le principali proprietà con cui sono generalmente distinte.

Le melanine costituiscono una classe di sostanze che hanno in comune le proprietà seguenti: di essere un pigmento granulare nerastro, poco solubile e di non dare le reazioni microchimiche del ferro. Posseggono inoltre nella loro costituzione un *nucleo* quale si trova nelle sostanze albuminoidi, e gli elementi N, H e C stanno nei rapporti 1 : 5 : 5; contengono dello S più o meno abbondante e alcune anche del Fe. Esse si formano nelle cellule e non vi sono secondariamente incluse.

Da Nencki in qua è universalmente riconosciuto che esse non hanno rapporti con l'emoglobina e i suoi derivati.

Possono artificialmente ottenersi da sostanze incolori del gruppo delle sostanze albuminoidi e anche dai derivati di esse appartenenti alla serie aromatica (tirosina). Richiedono per la loro genesi abbondanza di ossigeno.

Le melanine nel nostro organismo sarebbero fisiologicamente contenute negli strati superficiali della cute, nella coroide, patologicamente in alcuni tu-

mori, nel morbo di Addison, nel diabete bronzino, nei gravi marasmi, nell'oocronosi, in alcuni avvelenamenti.

La supposta melanina dei malarici, originando nell'interno del parassita, sarebbe una melanina di genere del tutto speciale.

In questi ultimi tempi Fürst, uno dei profondi conoscitori delle melanine, ha affermato che, nè per le origini nè per le proprietà, il pigmento malarico può ascriversi alle melanine. E Manson ha dato al pigmento un nome nuovo, *emozoina*, con che nulla ha aggiunto alle nostre cognizioni.

E' strano che mentre si riconosceva di ignorare la natura del pigmento, non si sia fatto conto alcuno dei risultati ottenuti fin dal 1891 da un italiano, per quanto di valore indiscusso, il Carbone. Egli ritenne, in base a ricerche dirette, che il pigmento fosse costituito in gran parte da *ematina*. Purtroppo, egli esaminò una sola milza, la milza di un malarico cronico: praticò le reazioni chimiche dopo avere bollito il pigmento nella soda e averlo precipitato con acido cloridrico.

La *natura* del pigmento malarico meritava quindi di venire investigata.

La prima difficoltà da sormontare era quella di procurarsi il pigmento in una certa quantità e allo stato di purezza più o meno relativa, senza adoperare sostanze o metodi capaci di alterarlo.

Partii dalla milza di soggetti morti di perniciosa. Il numero dei morti di perniciosa è negli ospedali di Roma ormai scarsissimo. In 3 anni non mi è riuscito che di avere 6 milze di pernicioso; di 3, il materiale andò perduto a un grado più o meno avanzato di preparazione.

Potrò intrattenervi sui fenomeni osservati nell'esame delle altre 3 milze.

La milza del pernicioso è grossa, nerastra, molle, diffluente. Tagliata per lungo e lievemente premuta dalla parte della capsula, lascia scorrere una poltiglia fluida rosso-nerastra, che si raccoglie in un grosso bicchiere a calice.

Alla poltiglia si aggiunge abbondantemente dell'acqua distillata. Questa scioglie l'emoglobina e si colora in rosso più o meno carico. Si rinnova e si decanta quotidianamente questo liquido, che ogni giorno diventa più chiaro. Dopo qualche tempo sornuotano nel liquido anche dei brandelli connettivali, che si eliminano con la decantazione.

Il rinnovamento del liquido dopo qualche tempo può farsi progressivamente più di rado, ogni 2, 3, 5, 6 giorni.

Dopo un certo tempo rimane al fondo del bicchiere uno strato nero pressochè uniforme.

A tal grado di preparazione, nell'acqua distillata non passa più alcun brandello di tessuto: agitando, il deposito granulare si sospende come una sostanza uniforme nel liquido e torna presto a precipitare.

Il deposito è pronto per l'esame.

Rimane insolubile nell'acqua calda, nell'alcool, nell'etere, negli acidi or-



ROBUSTEZZA — VIGORE — ENERGIA — VUOL DIRE — CERVELLO — NERVI — OSSA

FORZA — MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III	**GUGLIELMO II**
Re d'Italia	Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini **MELLIN'S FOOD** ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

● Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

ganici diluiti, nelle soluzioni saline. Si conserva nell'alcool assoluto benissimo e indefinitamente.

E' invece solubile nella liscivia di soda e di potassa, da cui precipita per aggiunta di acidi.

Il modo più adatto per avere in soluzione il pigmento si è di metterlo in alcool assoluto acidificato (ottimo è l'acido acetico al 20 %).

Il solvente si colora in rosso-bruno più o meno intenso: rimane un deposito poco abbondante, il cui colore varia dal bianco-sporco fino al castagno-chiaro a seconda delle preparazioni.

Con il liquido colorato in rosso si ottengono cristalli di emina. Le ceneri ottenute calcinando il residuo dell'evaporazione costituiscono una polvere impalpabile che contiene molto ferro. Per le quantità non abbondanti di materiale d'esame, il ferro non è stato da me dosato.

La soluzione alcoolica del pigmento alcalinizzato mantiene il colore rosso, e presenta all'esame spettroscopico le bande proprie dell'ematina.

Alle mie analisi non può muoversi l'addebito che già si fece al Carbone: quest'*ematina* essere un prodotto artificiale. Egli oppose che l'emoglobina da cui soltanto potrebbe derivare l'ematina era stata tutta allontanata con i lunghi lavaggi, e dimostrò che con milza non malarica sottoposta agli stessi procedimenti non si otteneva pigmento. Ciò non ostante il dubbio aleggiò sempre sui risultati del carbone, e rimasero lettera morta.

Io ho eliminato con tutta sicurezza l'emoglobina e d'altronde non ho praticato reazioni capaci di trasformare l'emoglobina e suoi derivati in ematina: per giunta, come dirò in seguito, non ho avuto *pigmento* da milza di cane, nel quale sperimentalmente si era provocata emolisi.

Rimane quindi assodato che *il pigmento risulta di ematina.*

L'esame microscopico diretto del deposito lo dimostra costituito da granuli nerastri presso che eguali per forma e tono di colore.

Nello scarso residuo depositato dopo che il pigmento ha ceduto la materia colorante all'alcool acidificato si sono riconosciuti con opportune colorazioni dei grossi bacilli non patogeni, un certo numero di blastomiceti e abbondanti detriti amorfi. Il colorito più o meno scuro di questo sedimento dipende dalla presenza di un certo numero di granuli di pigmento (rosso-cupo, rosso-rameico) residuali.

Mentre lavoravo con la polpa di milza di pernicioso, ho trattato allo stesso modo il pigmento della coroide tolto da 50 occhi di bue, per averlo a disposizione come termine di confronto. Il pigmento della coroide è una delle più tipiche melanine. Esso è più nero che il pigmento malarico e ha un riflesso splendente. Trattato con alcool acidificato non si modifica: l'alcool soprastante rimane limpido e chiaro. Questo reperto negativo da un lato, e dall'altro la sicura constatazione che il colorito del pigmento malarico dipen-

deva da ematina, ha escluso la necessità di procedere ad ulteriori prove di comparazione per stabilire se il pigmento appartenesse alle melanine.

Ad evitare il sospetto che l'ematina ottenuta potesse derivare dai processi emolitici che si fossero verificati nella milza nel corso della perniciosa, ho praticato ad un cane 5 iniezioni di pirodina con intervallo di 1-3 giorni, e in dosi crescenti da 0,25 a 1 gr. La milza del cane avvelenato era grossa, molle, ma non nerastra, dava una poltiglia densa, diffluente.

Sottoposta allo stesso trattamento che la poltiglia della milza malarica, ha dato un residuo grigio sporco, assai scarso (può valutarsi a $^{1}/_{4}$-$^{1}/_{6}$ del sedimento ottenuto dalle milze malariche).

* * *

La constatazione della natura del pigmento lo dimostra derivato dall'emoglobina, come del resto era stato sempre unanimemente ritenuto. L'ematina per l'azione dei succhi digestivi si forma nei vertebrati dall'emoglobina. Non altrimenti avviene con probabilità nell'ematozoo.

Gli studi recenti sugli esseri unicellulari, sui protozoi, hanno riconosciuto che essi possiedono raccolte in breve spazio, e siano pure in forma alquanto rudimentale, tutte le funzioni degli organismi superiori. Sono molto più complicati che non si creda. Sono forniti di uno o più *vacuoli nutritivi, che, dopo la presa del cibo, presentano reazione fortemente acida.*

Gli sporozoi che vivono parassiti — e tale è l'ematozoo della malaria — assumono il nutrimento in forma liquida. Nei *vacuoli nutritivi,* come vedremo or ora, avviene probabilmente la trasformazione dell'emoglobina in ematina.

Basta mettere a riscontro questo risultato chimico con i fatti che derivano dalla più semplice osservazione microscopica per persuadersi della sua alta importanza.

Nel protoplasma del parassita si osserva il pigmento come granuli o bastoncini nerastri, con riflessi verdastri. Sono dotati di due specie di movimenti: movimenti oscillatori, assai diversi dai browniani, e movimenti di traslazione da un segmento all'altro del parassita; assumono posizioni bene determinate nelle singole fasi di vita dell'ematozoo sia nel ciclo asessuale, sia nel ciclo sessuale.

Le singole proprietà di questi granuli, e cioè forma, grandezza, tono di colore, attività nei movimenti, posizione, variano a seconda la specie del parassita.

Tutto ciò prova che una parte dell'emoglobina dell'emazia si trasforma bensì in ematina, ma presenta netto il carattere di localizzarsi in determinate porzioni di protoplasma dotate di speciale attività motoria, di particolare importanza biologica. Com'è noto, i vacuoli di cui l'ematozoo è fornito nel ciclo asessuale si modificano e si riducono con il progredire del suo sviluppo.

Il pigmento con i suoi movimenti di oscillazione indica forse l'attività vitale o le condizioni biofisiche del vacuolo; con i suoi movimenti di traslazione segnerebbe le tappe evolutive degli organi nutritivi e in genere i mutamenti che avvengono nel protoplasma con l'accrescersi del parassita.

La genesi del pigmento è più difficile a intendersi per il ciclo sessuale. Ivi il pigmento si presenta piuttosto in forma di bastoncini che di granuli: assume anche qui determinate posizioni nelle singole fasi di sviluppo dei gametociti. I *vacuoli nutritivi* non sono stati riconosciuti: possono tuttavia esistere anche qui o può la loro funzione essere affidata a porzioni distinte della massa protoplasmatica.

Deve notarsi ancora che non v'è proporzione tra colorito dell'emazia parassitifera e quantità di pigmento del parassita. Il parassita della quartana contiene pigmento grosso, abbondante, e il globulo è ben colorito e appare poco alterato; quello della terzana benigna contiene granuli di pigmento fini e più o meno numerosi e l'emazia ospite è pallida, gonfia, *idropica*. La perdita in emoglobina delle emazie nella malaria non dipende adunque dalla porzione che si trasforma negli organi digestivi in ematina; ma verosimilmente dipende dal consumo fattone per il suo sviluppo dal parassita o in genere dalla lesione della capacità vitale che l'emazia patisce, a seconda della specie di parassita ospitato.

Per queste ragioni adunque, io ritengo sia da abbandonarsi del tutto la frase stereotipa che ha resistito al tempo: che l'ematozoo della malaria viva trasformando l'emoglobina in melanina. Essa non regge nemmeno sostituendo *ematina* a *melanina*.

I fenomeni sono assai complessi. Val meglio limitarsi ad affermare che il parassita altera variamente l'emazia facendole assumere forma e colorito differenti: fabbrica inoltre del *pigmento*.

* * *

Con queste idee sulla origine del pigmento malarico era naturale mi domandassi ancora quali erano le sue proprietà biologiche. La quantità che ne avevo raccolto mi permetteva degli esperimenti.

Il pigmento restato qualche tempo in alcool assoluto puro lo trasportai in una soluzione fisiologica di cloruro sodico: evaporai l'alcool mantenendo a lungo la soluzione a 50°-60° C. — Del pigmento sospeso nel liquido fisiologico mi sono servito per iniezioni negli animali. Di queste iniezioni ne ho praticato due serie: in una serie ho iniettato il liquido nelle vene del coniglio, nell'altra l'ho iniettato negli organi ipocondriaci di cane.

Ho fatto altrettante iniezioni di carbone di Belloc sospeso in soluzione fisiologica.

Espongo in breve i risultati:

In un coniglio si praticano 3 iniezioni endovenose di pigmento, dense, di 5 cmc. l'una. Si sacrifica dopo 40 giorni, mentre lo stato di nutrizione si mantiene buono.

All'autopsia non si riscontrano evidenti lesioni in alcun organo.

All'esame istologico, previa fissazione in alcool e colorazione all'ematossilina ed eosina, si ha:

Nel fegato:

Lieve infiltrazione della parte periferica e anche disseminata negli spazi triangolari. I capillari portali e le vene centrali sopraepatiche dilatate.

Non si riconosce pigmento.

Nella milza:

Leggiera dilatazione delle lacune sanguigne.

Non sensibile alterazione della struttura. Non presenza di pigmento.

Nel rene:

Dilatazione generale dei vasi, in modo assoluto non attribuibile a maltrattamenti del preparato.

In molti tubi collettori si trova materiale parte omogeneo e parte granuloso (cilindri renali).

In rari tubi collettori (2-3 per taglio) si trovano corpi tondeggianti poco colorati dall'eosina, aggruppati o isolati, che hanno l'aspetto di blastomiceti.

Nel *cortex corticis* infiltrazione parvicellulare diffusa. Molte cellule, specie dei canalini contorti, presentano rigonfiamento torbido.

In un cane si pratica, previa laparotomia, iniezione parenchimatosa di pigmento nella milza e nel fegato adoperando *in toto* circa 3 cmc. di soluzione densa.

Si uccide, dopo un mese:

La milza si presenta impiccolita e dura, con la capsula opacata.

All'esame istologico:

La capsula è fortemente ispessita per tessuto connettivo neoformato. Le lacune sanguigne sono molto dilatate.

Abbondante accumulo di fagociti carichi di pigmento nelle lacune sanguigne perimalpighiane, alla periferia delle quali in specie il tessuto connettivo neoformato è più abbondante e sostituisce del tutto il delicato reticolo del Tigri.

Fegato:

La capsula è un po' opacata nella zona iniettata.

I tagli microscopici si praticano in punti un po' lontani.

Si trova:

Cresciuto il tessuto connettivale della capsula: copiosa infiltrazione parvicellulare e neoformazione connettivale specialmente negli spazi triangolari.

È notevole soprattutto che l'infiltrazione parvicellulare e la neoformazione connettivale predominano là dove abbondano i fagociti carichi di pigmento e il pigmento libero.

Nel rene non alterazioni importanti.

In un secondo cane che ha subìto analoga iniezione ed è stato ucciso dopo 12 giorni si sono riconosciute alterazioni analoghe.

Negli animali di controllo in cui si è iniettata la sospensione di carbone di Belloc nulla di simile: nel coniglio dopo oltre un mese v'era carbone sia nel fegato, sia nella milza e non v'erano alterazioni renali.

Nel cane si ebbe deposito abbondante di particelle di carbone lungo i vasi, ma non proliferazione connettivale o appena sensibile.

I *risultati bruti* di queste esperienze sono per sè così chiari che non hanno bisogno di molte illustrazioni.

Due ordini di fatti vanno messi in rilievo.

Il primo è questo: che il pigmento dopo 40 giorni dall'iniezione endovenosa nel coniglio è totalmente scomparso; mentre un mese dopo la iniezione parenchimatosa nel fegato e nella milza del cane è ancora molto abbondante. Dal che bisogna concludere che il coniglio e il cane si comportano diversamente di fronte a questa sostanza; oppure che essa trova nel torrente sanguigno da una parte, nel fegato e nella milza dall'altra, condizioni diverse di solubilità.

Nuove esperienze sono necessarie per verificare se il coniglio e il cane si comportino diversamente di fronte al pigmento. Se ciò, com'è probabile, non fosse, i risultati delle mie esperienze acquisterebbero un grande peso per indurci ad ammettere che l'abbondanza enorme di pigmento che si rinviene nella milza e nel fegato dei malarici è per la massima parte di origine autoctona.

Circa l'origine del pigmento si ritornerebbe in parte alle idee di Frerichs: il pigmento che si forma nel circolo generale ha esistenza relativamente labile: la massa imponente che se ne trova negli organi ipocondriaci si produce entro la milza e passa quindi in parte al fegato.

In favore di quest'ipotesi sta inoltre il fatto messo in vista da Kelsch, e da me pure riscontrato luminosamente in due autopsie di perniciosi con l'esame comparativo del sangue dei vari organi: ho trovato nel sangue della vena splenica quantità di granuli di pigmento enormi, sia considerate in modo assoluto sia relativamente al numero dei globuli.

Pur ammettendo adunque che il pigmento arrivi dal circolo generale alla milza e al fegato, si deve ritenere che questa parte è piccola.

Poichè siamo in grado di sperimentare col pigmento, potremo stabilire ulteriormente quanto tempo esso, uscito dalla milza, duri nel sangue e nei visceri di animali.

Il secondo ordine di fatti è anche più saliente: l'infiltrazione parvicellulare e l'aumento di connettivo nel fegato e nella milza di cane iniettati; l'al-

terazione renale nel coniglio che ha subìto la iniezione endovenosa. I fenomeni di flogosi del fegato e della milza, col massimo di intensità nelle zone pigmentifere, riescono importanti per la loro ubicazione. Il fatto che questi predominino in modo assoluto e veramente impressionante intorno ai granuli di pigmento, mentre non si ha alcuna floglosi locale dopo le iniezioni di polvere di carbone, ci fa propendere a ritenere che al pigmento spetti almeno una parte nella flogosi. Ciò avrebbe una grande importanza nella patologia umana, perchè gioverebbe a far meglio comprendere la flogosi cronica degli organi ematopoietici nei malarici cronici.

Tuttavia bisogna essere assai prudenti prima di concludere. Altri fattori possono invocarsi per spiegare la flogosi. La lunga permanenza nell'alcool assoluto e la ripresa del pigmento in soluzione fisiologica asettica ci garantivano che fosse esclusa l'azione di germi comuni, che certo essi avevano abbondato nell'epoca in cui la polpa splenica era infusa nell'acqua distillata.

Ma dobbiamo ricordare la composizione dello scarso residuo biancastro, che rimaneva dopo sciolta la sostanza colorante del pigmento: era costituito da detriti, da grossi bacilli non patogeni, da un certo numero di blastomiceti. Tali germi non abbiamo sottoposto a ricerche perchè non disponevamo più di materiale di controllo dopo che li abbiamo riscontrati. Nulla potremmo dire sulla loro capacità sclerogena: sappiamo che non è scarsa nei blastomiceti.

L'azione tossica di residui di alcool rimasti aderenti ai granuli non può escludersi; ma è certo minima.

In conclusione, deve rimanere indeciso quanta parte spetti a tali fattori e quanta al pigmento nel determinare i processi flogistici.

Ogni giudizio definitivo dev'essere riservato a ulteriori esperienze; una certa azione locale del pigmento libero è però probabile.

Conclusioni.

Questa comunicazione consente le seguenti conclusioni:

1° È possibile raccogliere dalle milze dei perniciosi una certa quantità di pigmento. Non si ottiene da milza di animali avvelenati con pirodina.

2° La natura chimica della sostanza colorante è dimostrata dall'esame spettroscopico e dalle sue proprietà chimiche: è ematina, che il parassita endoglobulare trae dall'emoglobina.

3° Le proprietà del pigmento sono legate alle fasi vitali del parassita. È bene quindi non identificarlo con la *ematina* ma chiamarlo complessivamente *pigmento malarico*.

4° Il contenuto in emoglobina d'un'emazia parassitifera dipende dalla specie di ematozoo che essa alberga: non dalla quantità di pigmento prodotto.

5° Il pigmento origina nel letto vasale, ma si forma speciamente nella milza (e nel midollo osseo), dove il parassita compie le ultime fasi della vita asessuale e gran parte delle fasi della vita sessuale.

Nel fegato e nella milza resiste a lungo, provocando intorno a sè, *con probabilità*, delle flogosi croniche.

6° Dal circolo generale scompare abbastanza presto: la parte che per questa via arriva alla milza e al fegato può ritenersi non rilevante.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DI FIRENZE
diretto dal Prof. sen. P. GROCCO

Sopra un caso di calcificazioni multiple del cellulare sottocutaneo di origine sifilitica

pel dott. G. STRADIOTTI, primo assistente ordinario della Clinica.

La letteratura medica registra ormai un discreto numero di casi in cui la cute o più spesso il cellulare sottocutaneo si offrirono sede di più o meno estese calcificazioni.

In una pubblicazione recente O. M. Chiari ha raccolti con diligenza questi casi ed ha tentato di classificarli a seconda di certi caratteri affini: però, per quanto vi sia stato anche chi volle comprendere tutte queste osservazioni sotto l'appellativo generico di *criptolitiasi*, dalle singole descrizioni risulta che questi casi formano presso a poco ognuno un gruppo a sè, tanto incerta è in ciascheduno l'origine, diverso il modo di presentarsi e svariate le circostanze in cui la speciale alterazione si vide insorgere.

Anche il caso, che sto per riferire, si allontana per molti caratteri da quelli finora descritti e perciò stimo che anch'esso sia degno di pubblicazione.

Si tratta di un uomo di ora 50 anni, attivo industriale di Firenze, appartenente a famiglia in cui la tubercolosi ha fatto più di una vittima: non ha però a suo carico altra tara morbosa ereditaria e soprattutto le malattie costituzionali ed artritiche non figurano affatto nel suo gentilizio.

In età di 15 anni ai suoi primi rapporti sessuali il paziente contrasse un'ulcera, unica, che venne giudicata infettante, ma che peraltro guarì entro pochi giorni, nè fu seguita da manifestazioni che valessero a meglio caratterizzarne la natura; sicchè fu facile al paziente di prescindere da quel dubbio ed ogni cura specifica infatti venne omessa.

A 33 anni si ammogliò: un primo bambino nacque a termine, ma morì quasi subito, e la sua morte venne attribuita ad intervento operativo nel parto. Seguì un aborto al quarto mese e finalmente un bambino a termine che è cresciuto robusto e si mantiene tuttora sanissimo.

Fu nella primavera del 1902 che ebbe principio per il paziente una serie di sofferenze di carattere molto diverso che andrò enumerando. Sulle prime fu notato in lui un grande mutamento di carattere, essendosi fatto melanconico, svogliato, insonne, irritabile; venne giudicato per nevrastenico e curato come tale. A questi disturbi quasi subito si aggiunse la comparsa di eczema al cuoio capelluto e allo scroto. Prese dell'ioduro e non lo sopportò: guarì invece in seguito ad una cura fototerapica attuata nel servizio del prof. C. Pellizzari.

Frattanto però andavasi accentuando una certa depressione di forze, che in gran parte era causa del suo stato morale; finchè la comparsa di poliuria e polidipsia mise il suo medico in grado di diagnosticargli una forma di diabete. Ma, sebbene una dieta rigorosa avesse fatto sparire in breve tempo il glucosio dalle orine, il paziente continuava a deperire e s'era fatto inoltre tossicoloso: finchè un giorno un'emoptoe piuttosto abbondante rivelò l'esistenza di una lesione tubercolare degli apici. Dopo l'emottisi il paziente si sentì migliorare e in capo a qualche giorno non aveva più nè tosse nè espettorato.

Sui primi del 1903 si iniziarono — gradualmente e senza febbre — disturbi a carico di molteplici articolazioni: le metacarpo-falangee, le tibio-tarsiche, quelle delle ginocchia, e le grandi articolazioni degli arti superiori divennero successivamente sede — un po' da un lato — un po' dall'altro — di torpore funzionale, di rigidità dolorosa, di leggiera tumefazione, ma senza episodi acuti, senza bruschi aumenti di volume delle parti nè grave impedimento funzionale. E come i fatti andarono a poco a poco accentuandosi soprattutto alle mani, ivi si svolsero gradatamente altre modificazioni consistenti in un continuo senso di freddo, unito ad una facile cianosi di entrambe le mani, a cui presto s'aggiunse un evidente assottigliamento della pelle che s'era ridotta — all'estremità delle dita — lucente, liscia e fortemente iperestesica. Anche i piedi incominciarono ben presto ad offrire la stessa diminuzione della temperatura e la stessa tinta cianotica.

Fin da principio però oltre che ai disturbi articolari l'attenzione del paziente fu rivolta a certi noduli più o meno dolenti, situati al disotto della pelle, la cui comparsa quasi simultanea in diverse parti del corpo non potè dal paziente esser messa in rapporto con una causa ben precisabile. Tuttavia va fatto notare che il primo focolaio — di cui egli si avvide — era sorto alla natica sinistra, nel punto dove qualche tempo addietro gli era stata praticata un'iniezione ipodermica di ferro ed arsenico, che avevagli procurato per qualche giorno un insolito dolore. E mentre questo primo nodulo andava guadagnando in larghezza, il paziente si diede a ricercarne altri per tutta la superficie del corpo e ne trovò infatti di piccolissimi nell'altra natica, in varie parti del tronco e agli inguini, in località in cui non si era accorto d'aver subìto traumi. nè d'aver risentito in precedenza molestie o dolori. Nel seguito osservò che allorquando uno di questi noccioletti si faceva dolente, era allora che ingrandiva, guadagnando a poco a poco le parti vicine. Poscia scompariva ogni addolorabilità locale e benchè allora l'infiltramento si facesse più duro, per qualche tempo il suo volume rimaneva stazionario.

Nell'avvicendarsi di questi periodi di accrescimento e di sosta altri focolai s'accendevano più quà, più là, alla spalla destra, alle regioni trocanteriche, alle coscie; sicchè presto il loro numero superò la diecina. Fra questi alcuni, raggiunto un certo volume, non ingrandirono ulteriormente; parecchi invece continuarono ad estendersi ed ancora nel gennaio 1905, quando per la prima volta osservai il paziente, erano in via di accrescimento.

A questo modo si comportarono a preferenza quelli situati alle regioni glutee, nei pressi dei due trocanteri ed alla regione deltoidea di destra: tale loro ubicazione procurava anzi spesso al paziente delle molestie e dei veri dolori nel decombere. Inoltre, mentre su tutto il resto del corpo la secrezione del sudore non si era affatto modificata, per un certo periodo di tempo in corrispondenza delle zone più infiltrate la pelle si soleva ricoprire da un momento all'altro di profusa sudorazione: tal fenomeno però non durò che qualche mese e più tardi si dissipò completamente.

Nel gennaio del 1905 il paziente rimase per breve tempo in osservazione nella nostra Clinica ed in questa occasione l'ammalato accondiscese a lasciarsi

estirpare un piccolo nodulo sottocutaneo situato alla piega inguinale sinistra e il prof. Stori fu tanto cortese di incaricarsi personalmente del piccolo atto operatorio. È superfluo il dire che la piccola ferita rimarginò per prima intenzione: però a partire da alcuni giorni dopo che erano stati allontanati i punti, si cominciò ad avvertire all'intorno della cicatrice e nel campo di essa una certa consistenza pastosa delle parti molli, che nel corso di qualche settimana si fece più marcata e si diffuse anche alle parti vicine: la cicatrice stessa, che frattanto si era come fissata in mezzo a questo tessuto infiltrato, si mostrava alquanto sporgente e congesta. A un certo momento la parte divenne altresì sensibile alla pressione ed ai contatti più che non fosse nei giorni che seguirono immediatamente all'operazione.

Più tardi, all'intorno della cicatrice, si notava una zona d'infiltrazione della stessa consistenza di quelle insorte nelle altre parti del corpo ed estesa in superficie ed in profondità per lo spazio di alcuni centimetri.

Stato presente. — In quel tempo (gennaio 1905) il paziente offrivasi nel generale sensibilmente deperito e, indagando lo stato delle sue arterie periferiche, si notava, in accordo con altre impronte generali di precoce senilità, un grado molto spiccato di ateroma diffuso. Alle temporali, alle radiali, alle carotidi stesse e alle crurali era facilmente apprezzabile l'indurimento delle pareti con manifeste ineguaglianze anche nel calibro dei vasi arteriosi. Il cuore non mostrava d'avere risentito moltissimo dell'estesa alterazione vasale: eravi però una certa ipertrofia del ventricolo sinistro con manifesta accentuazione del secondo tono aortico.

Gli apici polmonari, benchè offrissero ancora segni palesi di una precedente compromissione, al momento erano, si può dire, del tutto taciti. Il fegato si offriva in legger grado ed uniformemente ingrandito: la milza era per nulla modificata.

Le orine dal complesso dei caratteri dinotavano una buona permeabilità renale ed il glucosio non vi compariva se non in rapporto con un relativo abuso di amilacei; mentre con una dieta mista, ma prevalentemente albuminoidea si manteneva assente anche per intere settimane.

L'esame degli arti superiori era in special modo interessante. Le grandi come le piccole articolazioni erano sede di un senso di rigidezza e di dolore nei movimenti attivi e passivi. In tutte era visibile un legger grado di tumefazione e alle mani era molto chiara la caratteristica deviazione delle dita verso il lato ulnare: nelle diverse giunture con l'indurre dei movimenti passivi si suscitavano scrosci e sfregamenti articolari. Alle mani — come ai piedi del resto — la temperatura locale era sempre molto inferiore alla normale, specialmente sotto l'azione della gravità si manifestava un colorito cianotico della pelle marcatissimo. I polpastrelli erano assai dimagriti e la cute che ricopriva l'ultima falange delle dita era sottile al pari di una pellicola, lucente da sembrare come verniciata, liscia e fortemente iperestesica. Un aspetto insomma da ricordare la sclerodattila ed in specie quell'alterazione che gli inglesi, dopo Paget, sogliono chiamare *glossy finger*.

Un altro fatto, dirò fin d'ora, più manifesto agli arti superiori che agli inferiori, era una discreta addolorabilità dei tronchi nervosi sotto la pressione che andava scemando via via che ci si portava dalla periferia verso la radice degli arti. Non ostante questi sintomi si aveva alla pelle, ripeto, più un eccesso che un difetto di sensibilità; e tanto i nervi che i muscoli rispondevano qualitativamente e quantitativamente in modo normale ai differenti stimoli elettrici.

Ma ciò che nel paziente richiamava sopratutto l'attenzione erano i già accennati focolai del cellulare sottocutaneo. Se ne contavano allora almeno 14 fra grandi e piccoli, fra antichi e recenti. Così alla regione glutea di destra ve n'era uno che aveva raggiunto in superficie delle dimensioni ragguardevoli (20 centimetri circa di diametro) ed era il più antico. Esso si disegnava sotto

la pelle formando appena un leggero rilievo sulle parti vicine. I suoi margini erano irregolari, ma abbastanza netti e con una attenta palpazione alla sua periferia si notava la presenza di piccoli noduli indipendenti dalla massa centrale e discretamente sensibili alla pressione, mentre la parte di mezzo della larga piastra infiltrata, che era compatta, a superficie tomentosa, di consistenza cartilaginea, non mostravasi affatto dolente. La pelle al disopra mostrava una pigmentazione più oscura che altrove; ivi non poteva essere sollevata in pieghe e sembrava anzi come incollata colla sua faccia profonda a quella superficiale dell' infiltramento, che a sua volta aderiva in modo intimo alle parti molli sottostanti.

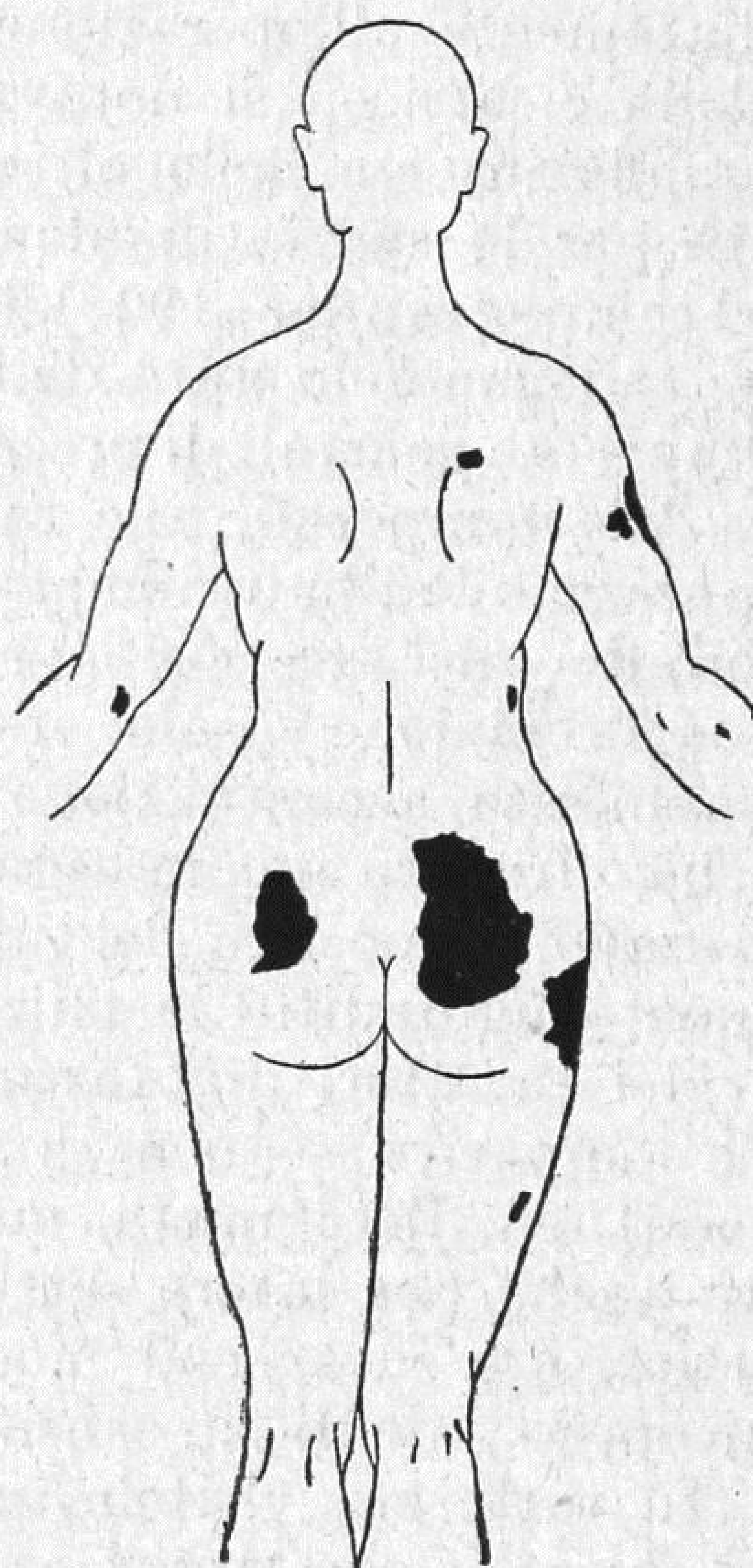


FIG. 1ª

Un'altra piastra consimile era situata in posiziona simmetrica a questa nel lato opposto, ma era più piccola e più sottile: infatti non dava luogo ad alcun rilievo della pelle. Un'altra ricopriva a mo' di corazza la regione trocanterica di destra e — pure aderendo alla pelle — a differenza delle precedenti, offriva una certa mobilità e scorrevolezza sopra i tessuti profondi. Già sappiamo quale era lo stato della cicatrice all'inguine sinistro. A metà della coscia eravi un nodulino che a mala pena s'avvertiva e risultava di recente comparsa.

Di uguali dimensioni — cioè molto piccoli e senza tendenza o quasi allo accrescimento — ve ne erano altri al tronco e alle avambraccia. Uno, invece, piuttosto voluminoso e rilevato risiedeva in corrispondenza dell'inserzione inferiore del deltoide destro, dove l'omero per una piccola superficie non è ricoperto che da uno strato sottile di parti molli e giace molto superficiale. Era questo di una durezza quasi lapidea e godeva di una certa mobilità e indipendenza in seno al cellulare sottocutaneo. Dal suo margine posteriore si dipartiva un'altra massa meno massiccia, ma più bitorzoluta, che dirigevasi all'indietro fra la pelle e il deltoide, per l'estensione di 3 o 4 cm. (fig. 1ª).

Dirò finalmente che tanto questi ultimi, quanto gli altri focolai più voluminosi si distinguevano al radioscopio dalle altre parti molli per una leg-

gera opacità, non uniforme e un poco più marcata nei punti di maggiore spessore e consistenza.

***

Per riassumere dunque in poche parole i punti più importanti della storia clinica, basterà ricordare che in un individuo, il quale offriva il precedente di un'ulcera sospetta sifilitica, ma che non aveva mai fatto una cura specifica, cominciarono, verso, il 44° anno, in presenza di una pronunciata e precoce arteriosclerosi, a svilupparsi successivamente una forma mite di diabete, un eczema cutaneo, una tubercolosi polmonare e — mentre lentamente si svolgevano sintomi di poliartrite cronica, di leggera neurite, di asfissia delle estremità e di sclerodattilia — si ebbe la comparsa di multiple neoformazioni risiedenti essenzialmente nel cellulare sottocutaneo, sparse in diverse parti del corpo, dove simmetriche e dove no, ad andamento subdolo e progressivo.

Ora tutte queste forme — ad eccezione però dell'ultima — contrassegnate com'erano dai loro sintomi caratteristici, si lasciavano diagnosticare con facilità e con sicurezza. Così pure sembrava abbastanza agevole di stabilire fra di loro certi rapporti, per cui la loro coesistenza nello stesso soggetto, trovava — clinicamente parlando — fino a un certo punto la sua giustificazione.

Infatti era facile di intendere quella tubercolosi polmonare, data la predisposizione ereditaria e — se si vuole — il sopraggiunto diabete. Così di questo, dell'eczema e del reumatismo cronico era a farsi tutto un gruppo in rapporto con una eventuale costituzione artritica del soggetto. L'asfissia delle estremità e la sclerodattilia potevano essere affigliate in parte all'arteriosclerosi, pronunciatissima, in parte alla neurite. Questa a sua volta poteva avere un legame col diabete, benchè la coesistenza della poliartrite cronica potesse bastare di per sè sola a legittimarne la presenza, perchè appunto una addolorabilità dei nervi degli arti alla pressione — accompagnata da altri lievi sintomi neuritici — ma senza fenomeni degenerativi e quindi con ogni verosimiglianza senza lesioni parenchimali profonde, è tutt'altro che infrequente a riscontrarsi in casi di semplice reumatismo articolare cronico.

Dalle maggiori difficoltà era circondata invece la diagnosi di quelle neoformazioni sottocutanee, che costituivano appunto la singolarità e lo speciale interesse clinico del caso.

Se pei caratteri fisici e per il loro modo di svolgersi si poteva escludere una quantità di lesioni che più o meno comunemente possono risiedere sotto la pelle, ben poco era da argomentarsi in via diretta intorno alla loro essenza ed al loro significato. Certi dati facevano propendere più per la natura infiammatoria; altri invece erano più facilmente conciliabili coll'ipotesi di un processo neoplastico. La metamorfosi calcarea era fortemente a sospettarsi, in base soprattutto al reperto radioscopico, ma — quando anche fosse stata certa — non decideva nè per l'una, nè per l'altra di queste ipotesi. D'altronde non era possibile di ravvisare alcuna affinità fra questa alterazione e le forme di flogosi o di tumori che sogliono avere per punto di partenza il connettivo ipodermico. Questo pertanto si poteva dire, e cioè che sulla distribuzione topografica e sullo sviluppo dei detti focolai mostravano di avere una notevole influenza le azioni irritative e meccaniche. Come si disse, infatti, il primo focolaio si sviluppò in seguito ad una iniezione ipodermica: poi, intorno ai margini della ferita operatoria, nel luogo dove da tempo esisteva un nodulo piccolo e senza evidente tendenza all'accrescimento, in seguito al trauma

operatorio si venne formando un infiltramento largo e profondo. Infine quasi tutti gli altri focolai, esclusi quelli molto piccoli e stazionarî, erano sorti in località che nella posizione assisa o nel decubito laterale destro, abituale nel paziente, erano necessariamente soggette a subire il peso della persona e ad essere premute contro superfici ossee resistenti (natiche, regione trocanterica, deltoidea, ecc).

Ma anche a questa circostanza di carattere così banale non si poteva attribuire più che il valore di concausa e quindi essa non aiutava menomamente a chiarire la natura del processo. In tali condizioni — più che dall'esame clinico dei fatti — qualche luce diagnostica doveva naturalmente attendersi dall'esame istologico del nodulo, nonchè di un ganglio linfatico inguinale, estirpati per biopsia; ed ecco infatti quale ne fu il reperto microscopico.

*
* *

Reperto microscopico. — Il nodulo insieme a un po' di tessuto celluloadiposo aderente aveva la grossezza e a un dipresso anche la forma di un



FIG. 2ª

fagiuolo. Nel dividerlo in due metà per fissarle separatamente, fu notata nel suo interno la presenza di punti biancastri asciutti, stridenti al taglio, composti di materiale friabile, che trattato con Hcl svolgeva gas, e con H2 SO4 dava luogo a tipici cristalli di gesso, e perciò doveva essere — almeno in prevalenza — costituito da carbonato di calcio. I pezzi furono fissati in alcool e in liquido di Zenker; poscia inclusi rispettivamente in celloidina e paraffina; per decalcificarli furono tenuti per una settimana in acido tricloracetico al cinque per cento.

Dirò subito che all'esame istologico del nodulo le alterazioni più importanti erano offerte dai vasi sanguigni, i quali lo attraversavano in buon numero comprese due o tre arteriole di discreto calibro e si può dire che in tutta l'estensione del nodulo nessun vaso sanguigno — qualunque fosse la sua importanza — poteva dirsi del tutto esente da alterazioni. Il fatto predominante dapertutto era l'inspessimento delle pareti dei vasi (fig. 2ª), a cui faceva riscontro una proporzionale diminuzione del lume vasale fino alla sua completa chiusura. L'aumento di volume delle pareti, nella maggior parte dei

casi, era uniforme, per modo che i vasi conservavano un contorno circolare e la disposizione concentrica dei nuclei, eccetto in vicinanza del lume vasale, che spesso era ridotto ad una fessura più o meno irregolare rappresentante uno spazio non obliterato, ma semplicemente virtuale — senza contenuto sanguigno. Altrove l'iperplasia non appariva uniformemente distribuita in tutto il contorno del vaso, ma occupandone un lato soltanto, avevasi quivi l'apparenza di un gavacciolo fibroso sporgente nel lume vasale. L'effetto era ancor là una cospicua riduzione del lume interno del vaso. Tale iperplasia — nei vasi grossi come nei piccoli — mostrava un substrato molto uniforme, che meglio di tutto mettevasi in evidenza sui preparati trattati con orceina. Si osservava infatti che — tolte poche eccezioni — si era in presenza di una proliferazione talvolta veramente considerevole della sola tunica intima, sicchè

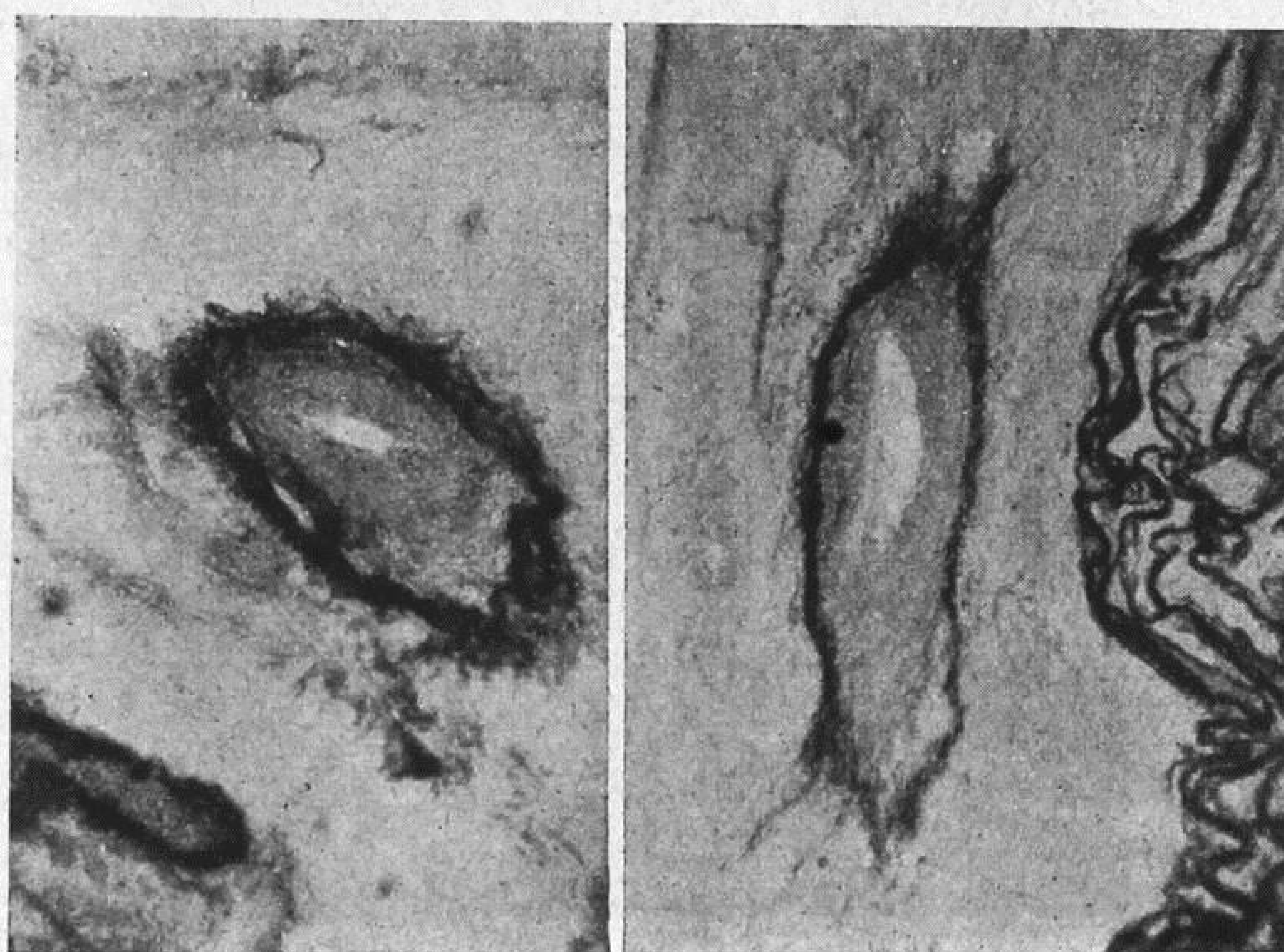


FIG. 3ª FIG. 4ª

in quasi tutti i vasi la membrana elastica limitante interna formava un contorno più o meno netto assai lungi dal lume del vaso: spessissimo anzi ne occupava letteralmente la periferia in maniera da definire il contorno stesso del vaso (fig. 3ª e 4ª): essa poi nell'essere respinta così eccentricamente talora mostrava conservata abbastanza la sua individualità, spesso invece appariva come smagliata, rarefatta e a contorni indecisi.

Per regola la sua caratteristica pieghettatura era perduta o solo in parte riconoscibile e nello spessore dell'intima proliferata lasciava delle propaggini minutissime sotto forma di sottili fibrille appena visibili a forte ingrandimento. In qualche arteria poi la membrana elastica appariva parzialmente sdoppiata dall'insinuarsi in essa di una certa quantità di tessuto connettivo o di cellule infiltrate. Oltre a ciò nelle arterie, in cui la proliferazione era avvenuta in modo molto irregolare, poteva osservarsi la discontinuità del tessuto elastico in un certo tratto del suo contorno.

Il tessuto neoformato dell'intima era costituito da connettivo ora più ricco di sostanza fondamentale, ora di nuclei. Nella sostanza fondamentale poi la fibrillatura era sempre poco manifesta.

Lo strato endoteliale nei vasi di discreto calibro era quasi sempre di aspetto normale e tutt'al più si vedeva costituito da cellule con nuclei un po' più voluminosi e un po' più ricche di protoplasma del normale; sempre però disposte sopra un unico strato. Esaminando poi molte sezioni qua e colà nelle arterie di calibro maggiore si notavano fatti di trombosi di data per lo più non recente (fig. 5ª).

La tunica esterna delle arterie di un certo volume non offriva in genere particolari alterazioni se non nei punti ove era percorsa da *vasa vasorum* in



FIG. 5ª

preda a lesioni per lo più simili a quelle che sto per descrivere a proposito dei vasi minori.

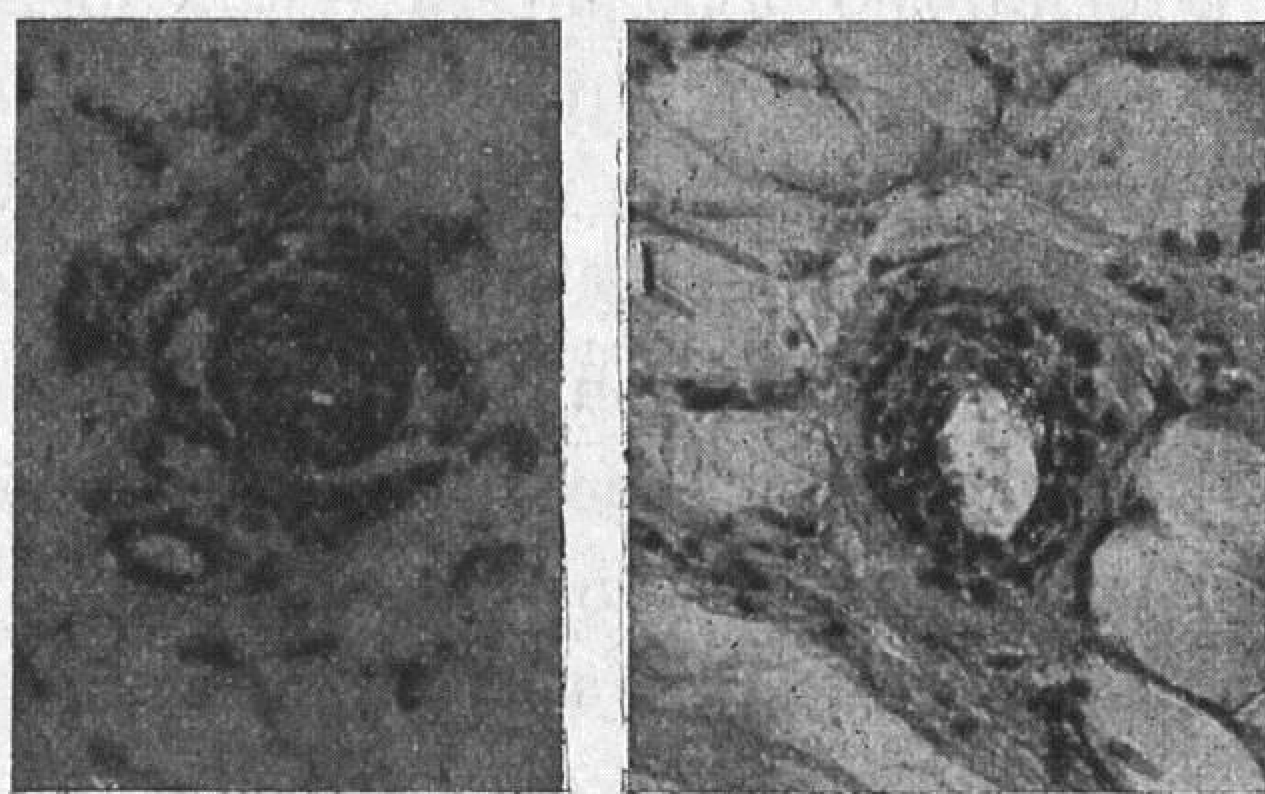
Anche in questi e nel modo più diffuso e costante vedevasi ripetuto lo stesso fatto dell'ispessimento delle pareti. Nei più piccoli — naturalmente — nei precapillari non era distinguibile con facilità a quale delle tuniche fosse dovuto l'aumento di spessore e però quando ancora era possibile di orientarsi sulla presenza del tessuto elastico tornava evidente ancor qui l'iperplasia a carico dello strato interno. Lo strato endoteliale era composto d'una o più serie di cellule: nel primo caso le cellule stesse apparivano molto stipate, con scarso protoplasma e nucleo piccolo, tondeggiante, evidentemente picnotico: nell'altro caso invece l'endotelio proliferato mostravasi composto di cellule con nucleo piuttosto grosso, fusiforme, vescicoloso, poco ricco di cromatina e con protoplasma piuttosto abbondante.

La parete propria di questi vasi di piccolo e medio calibro si offriva sovente in preda a manifesta degenerazione ialina e allora nel suo spessore si

incontravano rari nuclei o molto sbiaditi ovvero ridotti a residui nucleari appena riconoscibili come tali, in qualche sezione anche questi del tutto mancanti, per cui l'aspetto della sostanza ialina era allora completamente omogeneo.

È degno di nota che nei vasi in cui la degenerazione ialina era ancora poco estesa vedevasi limitata agli strati più periferici mentre quelli più prossimi al lume vasale potevano conservare — se non una manifesta fibrillatura della sostanza intercellulare — almeno ancora un discreto numero di nuclei.

FIG. 6ª FIG. 7ª



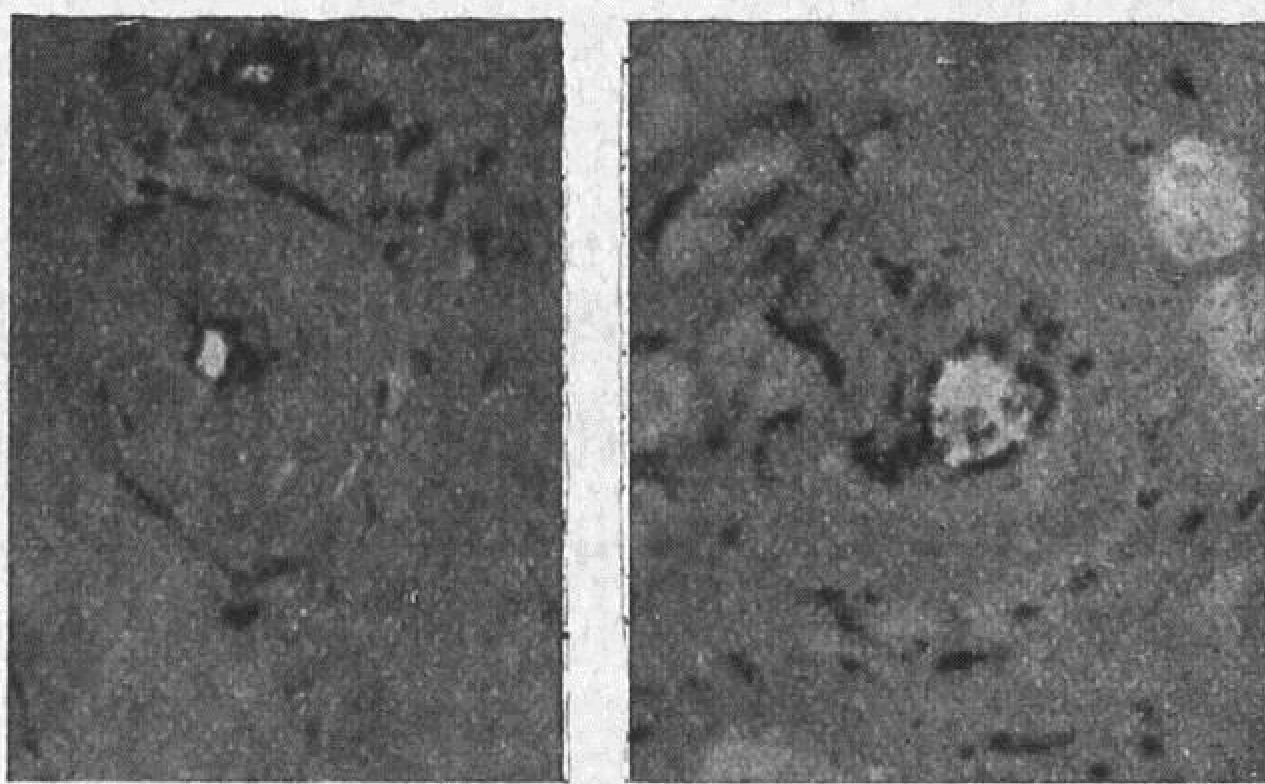


FIG. 9ª FIG. 8ª

Quando anche i fasci più interni mostravansi degenerati tutto il resto della parete vasale immancabilmente aveva già subìto la stessa sorte, onde per mezzo di una serie di passaggi graduali ci si poteva convincere del modo di procedere centripeto di quelle alterazioni (fig. 6ª, 7ª, 9ª e 8ª).

Dalla periferia di vasi similmente alterati si dipartivano in direzione radiata delle ampie gettate connettivali pure d'apparenza ialina, che potevano seguirsi anche a notevole distanza dei vasi.

Spessissimo inoltre in rapporto con questi si osservavano degli accumuli cellulari più o meno abbondanti e di varia estensione aventi coi vasi stessi rapporti molto diversi. I vasi più piccoli ne erano per lo più circondati da ogni parte sicchè gli elementi infiltrati formavano quasi un manicotto intorno al lume del vaso e si vedevano occupare gli interstizi fra le lamelle connettivali disponendosi secondo la direzione di queste cioè a dire in modo con-

centrico. In rapporto con vasi invece d'una certa importanza questi accumuli cellulari per regola — anzichè attorniare il vaso — gli stavano al lato e talora cessavano bruscamente là dove cominciava la parete vasale, tal'altra ne invadevano più o meno lo spessore senza però mai — o ben di rado — spingersi fino agli strati più interni. In questi focolai d'infiltrazione perivasale era sempre dimostrabile l'esistenza di piccoli vasi capillari — da interpretarsi come *vasa vasorum* — attorno ai quali gli elementi infiltrati maggiormente si stipavano in modo qualche volta da mascherarne la presenza e da renderne difficile l'osservazione.

Molto sarebbe a dire intorno alla natura e alla morfologia delle cellule che partecipavano alla costituzione di tali noduli perivasali: basterà pertanto di accennare che, oltre a un numero abbastanza ragguardevole di *cellule plasmatiche dell'Unna*, la maggior parte erano elementi simili alle cellule linfatiche e che un certo numero rappresentavano indubbiamente dei leucociti polinucleari dei quali i più offrivano quel singolare polimorfismo, che si suole osservare quando tessuti infiammati vengono tolti dal vivo ed immediatamente gettati nel liquido fissatore. Allora infatti i leucociti polinucleati rimangono spesso fissati in forme stranissime che rappresentano i più diversi stadi del loro ameboidismo.

Nessuno di questi accumuli cellulari conteneva cellule giganti: di queste però — sebbene abbastanza rare — se ne incontravano qua e colà in seno al connettivo o in mezzo a del tessuto di granulazione più o meno giovane, spesso riunite in gruppi, quasi mai isolate. Intorno ad esse non esisteva alcuna distribuzione sistematica di altri elementi e per lo più esse occupavano una cavità scavata fra le maglie del connettivo.

A prescindere dagli elementi che furono sin ora menzionati — il nodulo risultava costituito essenzialmente di *fasci connettivali* contenenti *fibre elastiche*, di *tessuto di granulazione*, di *tessuto cellulo-adiposo* ed infine di *abbondanti e multipli depositi calcarei*.

Il *connettivo* era distribuito in densi fasci che dalla parte centrale del nodulo inviavano delle propaggini minori nel tessuto adiposo situato alla periferia, il quale era pertanto solcato per ogni verso da una quantità di codeste trabecole connettivali anastomizzantisi fra loro e più spesse che d'ordinario, sopra tutto là dove diverse di esse mettevano capo ad un vaso. L'aspetto predominante di questi fasci era quello della trasformazione ialina, fino ad aversi interi tratti di essi completamente privi di nuclei e d'apparenza affatto omogenea.

Era nello spessore di questi ultimi che si osservavano a preferenza i *focolai di calcificazione*. Per questi era possibile di stabilire almeno tre origini diverse. Alcuni, voluminosi, di forma irregolarmente tondeggiante, erano evidentemente sorti in mezzo alla sostanza ialina del connettivo da cui apparivano completamente circondati.

Altrove la calcificazione aveva avuto per punto di partenza un fascio più o meno voluminoso di fibre elastiche. Infatti sulle sezioni colorate con ematossilina si osservavano qua e là anche delle fibre elastiche isolate — molto ben riconoscibili per la forma e il decorso tortuoso — le quali avevano assunto intensamente il colore come con una colorazione elettiva e si distinguevano inoltre per il volume aumentato, per i margini nettissimi e rinfrangenti e per il fatto che apparivano in alcuni punti fratturate in modo assai caratteristico. In generale però tali fibre isolate non erano che dipendenze di larghi nastri di calcificazione che in alcuni punti, ove meno progredita era la tra-

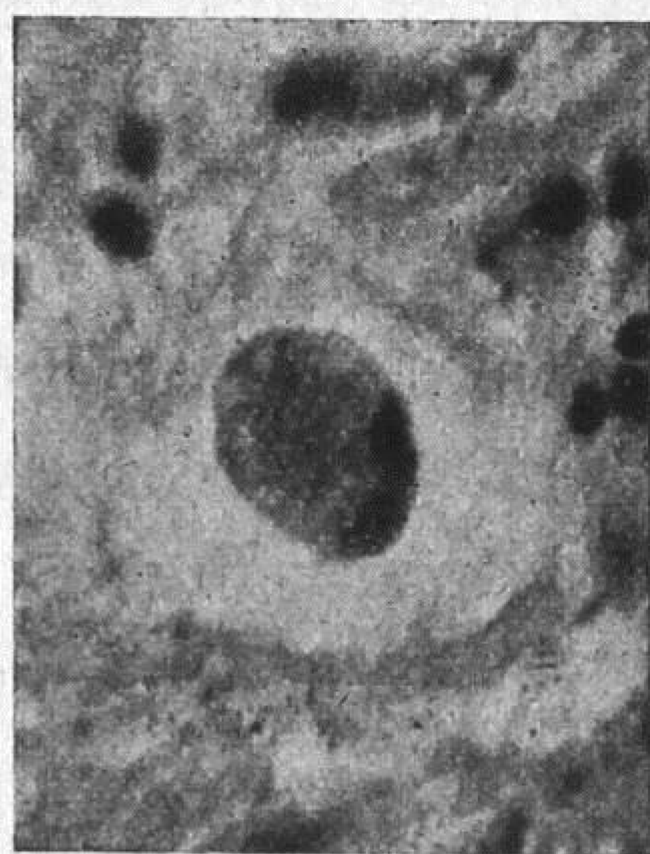


FIG. 10ª



FIG. 11ª

sformazione calcarea, permettevano ancora chiaramente di vedere come fossero formati da un contesto di fibre grosse, accollate le une alle altre, tortuose, spesso ramificate, infine coi caratteri fondamentali delle fibre elastiche.

Finalmente vi erano punti dove il nucleo di calcificazione, della forma di un corpicciattolo sferico o quasi rinfrangente, isolato in mezzo al connettivo era sorto evidentemente in rapporto con speciali elementi cellulari di cui potevano seguirsi stadii successivi della trasformazione calcarea. Si cominciava da cellule in cui ad una larga massa pratoplasmica, contenente nell'interno corpi di rinfrangenza assai notevole, erano adattati verso la periferia due o più nuclei, piuttosto voluminosi e ricchi di cromatina (fig. 10ª). Si passava a cellule più piccole, con protoplasma completamente calcificato e d'aspetto omogeneo ovvero resultante di strati concentrici dove il nucleo — ovvero i nuclei — formavano alla periferia un sottile deposito di cromatina, talora così scarso da mettersi appena in evidenza coi più forti ingrandimenti e così per gradi si arrivava ad elementi rappresentati da un semplice blocchetto calcareo senza più traccia alcuna di residui nucleari (fig. 11ª). E' impossibile di indicare con sicurezza a quale categoria di elementi corrispondessero in origine tali stadii di trasformazione; però da un lato la mole considerevole di alcune di tali cellule all'inizio dell'alterazione, dall'altro il fatto di trovarle spesso contenute in una specie di ricettacolo scavato nel

connettivo, inoltre la frequente molteplicità dei nuclei e la loro disposizione alla periferia erano altrettanti dati che facevano pensare alla loro possibile derivazione da quelle cellule giganti che già incontrammo e di cui in tal caso dovevano rappresentare una particolare condizione involutiva. Avrebbesi potuto anche pensare che il substrato originario di tali formazioni calcaree fosse fornito dalle cellule adipose. Queste sono realmente elementi abbastanza voluminosi con uno o più nuclei disposti alla periferia della vescicola: ma i nuclei in tal caso non dovevano trovarsi come qui addossati al *contenuto* essendo che essi nella cellula adiposa formano parte integrante del *contenente* e sono intimamente connessi alla parete stessa della cellula.

Le zolle di tessuto adiposo che nel nodulo riempivano gli spazi interposti fra le grosse travate connettivali mostravano fortemente inspessiti i setti intercellulari che erano a volte costituiti da connettivo ialino in continuazione con quello dello stroma fondamentale del nodulo.

Questo però non mostrava dapertutto i fatti d'ordine regressivo dianzi descritti: in qualche punto esso offriva piuttosto alterazioni progressive rappresentate da neoproduzione di tessuto, come suol dirsi, di granulazione con segni più o meno evidenti di reazione flogistica. Tali zone di connettivo neoformato si trovavano spesso in rapporto immediato coi focolai di calcificazione e sopratutto nei punti, in cui vi si trovavano immerse delle cellule giganti, il tessuto di granulazione riproduceva sostanzialmente il reperto che suole aversi all'intorno dei corpi alieni. In generale il tessuto stesso appariva fortemente edematoso e ciò contribuiva a dissociare i suoi vari componenti fra cui i fibroblasti primeggiavano per numero e per varietà di volume e di foggie. Accumuli di leucociti polinucleari conferivano di quando in quando al tessuto un evidente carattere infiammatorio. Aggiungerò che la ricerca dei microrganismi sulle sezioni riuscì negativa: non fu però applicato il metodo di Levaditi per la semplice ragione che lo studio istologico del caso fu esaurito prima che la scoperta dello spirochete fosse divulgata.

Per riassumere ora in poche parole i fatti principali che risultarono dall'osservazione istologica del nodulo estirpato si può dire che in esso l'alterazione preponderante risiedeva al livello dei vasi. Questi erano affetti quasi indistintamente da un processo di intensa iperplasia connettivale delle pareti svolgentesi soprattutto a carico della tunica interna: l'avventizia pure nei vasi di un certo calibro mostravasi sede di alterazione, ma per lo più in rapporto con un'affezione dei *vasa vasorum*. Molti vasi erano sede di fatti trombotici, mentre le pareti loro si offrivano spessissimo in stato di più o meno avanzata degenerazione ialina.

All'intorno dei vasi di ogni calibro si notava spesso una copiosa infiltrazione di cellule linfoidi commiste ad un numero ragguardevole di *plasmazellen*. Esisteva inoltre una iperplasia connettivale dei setti fibrosi del cellu-

lare adiposo per lo più essi stessi in degenerazione ialina e, dove questa era maggiormente progredita, là si avevano larghi focolai d'infiltrazione calcarea. Quest'ultima alterazione riconosceva molteplici punti di partenza e cioè, oltre che dalla sostanza connettivale ialina, dalle fibre elastiche preesistenti nel tessuto e da singoli elementi cellulari con ogni verosimiglianza da identificarsi con le cellule giganti che qua e colà si trovavano in mezzo a zolle di tessuto di granulazione, specie all'intorno dei noduli calcarei.

(*Continua*).

IV.

Sulle anemie gravi con splenomegalia

Contributo clinico e anatomo-patologico

per il dottor NICOLO' PENDE, docente di patologia speciale medica
nella R. Università di Roma.

Tra le anemie gravi criptogenetiche, quelle, che si accompagnano con splenomegalia, presentano senza dubbio le maggiori difficoltà diagnostiche, in quanto che l'associazione di uno stato anemico primitivo con l'aumento di volume della milza, può avere, com'è noto, un significato clinico-anatomico diversissimo, il quale si può stabilire soltanto con sicurezza, e neppure in tutti i casi, dopo un minuto e paziente esame istologico della milza. Come cercheremo dimostrare nel corso del presente lavoro, esistono forme di anemia grave con splenomegalia, essenzialmente diverse l'una dall'altra, non solo per la natura istologica della splenomegalia, ma anche per i caratteri ematologici dell'anemia; per cui non si comprende, come alcuni AA. continuino ancora a riunire tutte queste forme in un gruppo nosografico unico, quello delle *anemie spleniche*, mentre parrebbe più opportuno, allo stato attuale delle nostre cognizioni in proposito, tenere distinti l'uno dall'altro i vari tipi nosologici osservati, dal momento che essi non hanno forse nulla di comune nè dal punto di vista ematologico nè da quello anatomo-clinico, e nulla di comune forse anche dal lato patogenetico.

Il termine di *anemia splenica* fu creato dal Griesinger (1), il quale, nel 1866, descrisse con questo nome una forma morbosa caratterizzata da una anemia, senza alterazioni leucemiche, congiunta con splenomegalia: ma, non tenendo conto delle alterazioni istologiche della milza, questo A. non veniva ad individualizzare, come si comprende, un tipo morboso, definito da un sostrato anatomico costante.

Ecco perchè il termine di anemia splenica è stato, dopo del Griesinger, applicato dagli AA. agli stati morbosi più differenti, aventi soltanto di comune l'associazione di uno stato anemico coll'ingrossamento della milza.

Spetta al Banti (2) il merito di avere pel primo, fin dal 1882, descritto, sotto il nome di *anemia splenica*, una forma clinica, perfettamente individualizzata per

la costanza dei sintomi e delle lesioni anatomo-patologiche. Questa sindrome del Banti è caratterizzata da una splenomegalia primitiva, che costituisce il sintoma iniziale e dominante, sintoma che è seguíto poi, per un periodo piuttosto lungo, talvolta di parecchi anni, da una anemia leggera, la quale subisce dei miglioramenti transitorî; in un secondo periodo, l'anemia diventa grave, progressiva, e termina colla morte. I caratteri ematologici di questa anemia grave sono: l'ipoglobulia, fino ai 2 milioni d'emazie e anche meno, l'oligocromoemia, fino al 25-30 % d'emoglobina, il valore globulare basso; di più l'assenza di globuli rossi nucleati circolanti, e la leucopenia (4000-2000 leucociti, o meno), che però non è costante, con prevalenza di linfociti.

Nel periodo iniziale, l'anemia splenica del Banti non differisce, dal punto di vista ematologico, da una lieve clorosi (lieve ipoglobulia, con oligocromoemia un po' più forte, e valore globulare diminuito).

Dal punto di vista anatomo-patologico, sono interessanti le alterazioni della milza. Questa presenta la così detta *fibroadenia*, cioè l'ispessimento del reticolo della polpa e dei follicoli malpighiani. In questi ultimi, l'ispessimento del reticolo comincia attorno all'arteria iuxtafollicolare, e si estende man mano a tutto il follicolo, che può presentare dapprima il reticolo, colle maglie assai ristrette, a causa dell'allargamento dei filamenti, ma ripiene ancora di pochi elementi linfoidi; e da ultimo, può presentarsi interamente sostituito da un nodulo fibroso, in cui non si distinguono più nè le maglie del reticolo, nè gli elementi linfoidi. Nella polpa si vedono ugualmente le maglie del reticolo ristrette e sui filamenti, divenuti nastriformi, si scorgono delle cellule allungate, fusiformi (endotelî), mentre nell'interno delle maglie, si vedono grosse cellule appiattite, poligonali, o rotondeggianti, con grosso nucleo povero di cromatina: gli stessi elementi rivestono le pareti dei seni venosi, che appaiono ristretti, mentre appaiono più larghi i cordoni intervascolari: in questi poi non si vedono globuli rossi nucleati; mancano generalmente le cellule globulifere e pigmentifere e gli ammassi di pigmento libero, sono rarissime le cellule in cariocinesi. Assai interessante è l'endoflebite cronica della vena splenica, la cui intima appare assai ispessita da densi fasci fibrosi, endoflebite che si prolunga talvolta nel tronco della vena porta, al di sopra dello sbocco della splenica.

Quanto alle lesioni del midollo osseo, questo talvolta è aplastico, più spesso iperplastico.

Il fegato è generalmente un po' aumentato di volume, ma presenta solo segni di degenerazione grassa delle cellule, senza siderosi, senza aumento del connettivo interlobulare.

È opportuno ora ricordare che il Banti stesso (3), più tardi (1894) ha descritto un altro tipo nosologico, oggi conosciuto sotto il nome di *malattia del Banti*, e che differisce dall'anemia splenica su descritta, per il fatto che al primo periodo di splenomegalia con anemia leggera, segue, non già, come nell'anemia splenica, un periodo di anemia grave, progressiva, letale, bensì un periodo in cui si vanno accentuando insensibilmente tutti i sintomi di una cirrosi epatico-venosa atrofica, ovvero, come ha osservato il Rummo (4), di una cirrosi venosa ipertrofica; e al tavolo anatomico, oltre tutte le alterazioni che si trovano nell'anemia splenica, si constatano i segni di una cirrosi epatica portale più o meno avanzata, ed è con i sintomi di quest'ultima, che muore il paziente.

Alcuni AA., ad esempio il Rummo, comprendono, senz'altro, questa malattia del Banti, nello stesso gruppo dell'anemia splenica (tipo Banti), facendo di questa una *varietà pura* (anemia splenica del Banti) e una *varietà cirrogena*, a cui apparterrebbe il morbo di Banti. Questo A. invece preferisce non pronunziarsi e lasciare insoluto il problema se le due forme morbose, da lui descritte, costituiscano una sola entità o due entità nosologiche distinte.

Un altro tipo di anemia splenica il quale nulla ha di comune col tipo del Banti, è l'*anemia splenica di Strümpell* (5). Questo A. ha descritto, già da molti anni, e denominato *anemie spleniche*, quelle anemie perniciose del Biermer, caratterizzate da un decorso abbastanza lungo (anche di 2-3 anni), durante il quale si alternano periodi di miglioramento con periodi o *accessi anemici*, come si esprime l'A., in cui all'aggravamento dell'anemia e di tutti i sintomi, si accompagna un notevole tumore di milza.

Però l'A. non ritiene necessario di separare sostanzialmente questi casi dalle altre anemie essenziali: essi rappresenterebbero una sottospecie clinica. Di più l'A. non sembra preoccuparsi delle alterazioni istologiche della milza. Per quest'ultima ragione, come si comprende, l'anemia splenica dello Strümpell, a differenza da quella del Banti, non costituisce un tipo nosologico definito. Lo Strümpell però ha il merito di aver richiamato l'attenzione sul fatto che, in alcune anemie perniciose, la splenomegalia può assumere una importanza clinica speciale, per la coincidenza di essa proprio coi periodi di aggravamento dell'anemia.

Un'altra forma di anemia grave con splenomegalia, che si avvicina, dal punto di vista nosografico, alla forma di Strümpell, è quella su cui ha richiamato l'attenzione, qualche anno fa, il Bignami (6), e della quale io stesso ho potuto, sotto la direzione dell'A., studiare parecchi casi.

Si tratta di un'anemia, caratterizzata dalla presenza di un discreto tumore di milza, il quale esiste fin dall'inizio della malattia, e si accompagna, al principio della medesima, con uno stato anemico leggero (ipoglobulia e oligocromoemia non molto intense, con valore globulare diminuito, assenza di emazie nucleate, di poichilocitosi).

Ma il carattere clinico principale consiste nell'insorgenza, durante il corso piuttosto lungo della malattia, di *poussées* febbrili, di periodi, della durata di pochi giorni o di parecchie settimane, in cui, alla febbre continua remittente o irregolare, si accompagna un notevole aumento del volume della milza, già ingrandita, nonchè un aggravamento delle alterazioni ematiche, che possono in tali periodi acquistare i caratteri che si osservano nelle anemie gravi (poichilocitosi, grave ipoglobulia e oligocromoemia, presenza di emazie nucleate, leucopenia). Spesso a questi fenomeni sogliono aggiungersi disturbi intestinali in forma di diarrea frequente, acquosa o mucosa.

È per solito durante uno di questi periodi febbrili, che gl'infermi capitano sotto l'osservazione, e in tal caso è facile, come si comprende, la confusione della sindrome con una infezione intestinale febbrile, accompagnata a tumor di milza.

Senonchè a poco a poco, e indipendentemente da qualsiasi cura, la febbre cade, il tumore della milza regredisce, pur restando sempre evidente un certo aumento di volume della medesima, le condizioni del sangue migliorano al punto, da

non potersi più riconoscere alcun segno di emodiscrasia: e l'individuo sembra perfettamente guarito. Senonchè, dopo intervalli, che possono perfino durare parecchi anni, di apparente benessere, avviene una ricaduta, colla stessa sindrome febbrile su descritta; l'anemia acquista tale grado di gravità, da condurre il paziente a morte. Al tavolo anatomico, non si trovano nella milza ingrossata alterazioni speciali, ma solo le lesioni di un comune tumore cronico di milza.

Come si vede, questa forma, che il Bignami ha individualizzato col nome di *anemia grave splenomegalica*, differisce essenzialmente, e dal punto di vista clinico e da quello anatomo-patologico, dall'anemia splenica del Banti; essa invece si avvicina all'anemia splenica dello Strümpell, ma soltanto per il decorso clinico a *poussées* o a ricadute: da questo stesso punto di vista, somiglia a quelle forme di anemia perniciosa che, sotto il nome di *anemia perniciosa a ricadute*, è stata descritta, in questi ultimi anni, da vari autori (Sillaha, Aubertin, Vaquez et Laubry, Hirschfeld, Weil, ecc.) (7).

In un caso di questo genere, pubblicato da Hirschfeld, la malattia durò 13 anni, e presentò 12 ricadute; dal primo attacco alla seconda ricaduta passarono tre anni, durante i quali la malata sembrava guarita. È interessante il fatto che le ricadute, in queste forme di anemia grave, possono presentarsi con una sindrome simulante un'infezione acuta, ad esempio con una sindrome meningea, o con una crisi d'enterite muco-membranosa, o con febbre lieve remittente (Vaquez et Laubry). Quanto al comportamento del sangue, durante i periodi di remissione e di peggioramento, si ha che, quando il miglioramento s'inizia, compaiono in circolo molte emazie nucleate e anche dei mielociti, che scompaiono o diminuiscono molto quando il miglioramento s'è affermato, per ricomparire quando s'approssima la ricaduta.

Se la forma descritta dal Bignami debba rientrare in questa varietà di anemia perniciosa, non possiamo dire: l'importanza della forma stessa sta nel singolare comportamento della splenomegalia, la quale, a differenza che nella forma di Strümpell, sembra un sintoma iniziale e dominante, che annunzia, col suo accentuarsi, la fase d'aggravamento dell'anemia, e col suo regredire, la fase di remissione o di apparente guarigione; cosicchè l'A. è tentato a sospettare, e qui sta l'importanza pratica della conoscenza di questa forma clinica, che sia proprio nella milza la sede dell'ignoto agente anemizzante, e che forse potrebbe sperimentarsi la stessa cura, che il Banti ha consigliato per la sua anemia splenica, cioè la splenectomia.

Un altro tipo di anemia, pure designato come *anemia splenica*, è *l'anemia splenica infantile*, detta pure *di Cardarelli*, che pel primo la descrisse al Congresso di medicina interna di Genova del 1880, e che, studiata meglio più tardi dal von Jaksch (8), fu da questo A. denominata *anaemia pseudoleucaemica infantium*.

In questi ultimi tempi, una epurazione è stata fatta di tutti i casi raccolti sotto questo nome, essendosene separati molti casi che non erano se non splenomegalie con anemia, secondarie a rachitide, a sifilide ereditaria, a tubercolosi, a malaria; ma soprattutto si è separata la cosiddetta *varietà febbrile* dell'anemia splenica infantile, varietà, che specie per le ricerche di autori italiani (Pianese (9), Gabbi (10) si è riconosciuto esser dovuta a un agente infettivo, la leihsmania o *piroplasma Donovanii*, donde il nome di *anaemia infantium leihsmania* proposto dal Pianese.

Resta la varietà afebbrile dell'anemia splenica dei bambini.

Alcuni casi di questa fan parte della linfoadenia, e rientrano perciò nel dominio di questa. Ma v'è una forma che, secondo il Banti, si avvicina all'anemia splenica da lui descritta negli adulti per l'analogia del sostrato istologico, cioè la fibroadenia della milza.

Questa forma, studiata soprattutto dal Luzet (11) in Francia, dal Mya e Trambusti (12) in Italia, è caratterizzata da una forte splenomegalia e da un'anemia grave progressiva, che ordinariamente conduce i malati a morte in pochi mesi; negli ultimi periodi possono osservarsi emorragie multiple della cute e delle mucose.

Ematologicamente si ha: ipoglobulia (fino a 1 milione, e meno) con valore globulare basso; numerosi normo- e megaloblasti, alcuni in cariocinesi; leucociti sempre aumentati, fino a 50 mila e più con prevalenza dei linfociti; possono trovarsi anche mielociti.

Come si vede, per il decorso e per i caratteri ematologici, questa anemia splenica infantile differisce notevolmente da quella degli adulti (tipo Banti). Ma anche anatomicamente le differenze sono rilevanti: nella milza si trovano, è vero, le lesioni della fibroadenia; ma questa è combinata anche con un processo di neoformazione di connettivo interstiziale.

Di più nelle maglie del reticolo della polpa si trovano globuli rossi nucleati, di cui molti in cariocinesi, e inoltre globuli rossi deformati, frammentati, liberi o fagocitati.

Interessante è pure lo stato del fegato, in cui si noterebbero costantemente i segni dell'attività emopoietica ed emocateretica, cioè il ritorno allo stato fetale. Anche nel midollo osseo si trovano abbondanti normo- e megaloblasti.

Queste alterazioni della milza, del fegato, del midollo osseo, attestanti una attiva emopoiesi, e che mancano affatto nell'anemia splenica degli adulti (tipo Banti), spiegano sufficientemente anche le alterazioni ematologiche proprie di questa forma di anemia splenica infantile, alterazioni ematologiche che somigliano a quelle delle così dette *leucoanemie*, anzichè a quelle dell'anemia splenica del Banti, dell'anemia splenica di Strümpell, e dell'anemia grave splenomegalica del Bignami.

Sotto il nome di anemia splenica, alcuni autori continuano ancora a descrivere quelle forme di anemia con splenomegalia, dovute a linfoadenia della milza; e confondono così l'anemia splenica colla pseudoleucemia o linfoadenia splenica, malattia ben caratterizzata da un sostrato anatomico costante, la sostituzione della polpa e dei follicoli della milza da un tessuto neoformato, il *tessuto linfoadenoide.*

In alcuni di questi casi di linfoadenia splenica, senza alterazioni leucemiche del sangue (*linfoadenia aleucemica*), le alterazioni linfoadeniche delle glandole linfatiche o dei visceri possono passare affatto in seconda linea o rimanere clinicamente latenti, rispetto all'aumento notevole di volume della milza, accompagnato da una anemia più o meno intensa: così non è difficile l'errore diagnostico e la confusione di questa forma morbosa con uno dei tipi di anemia splenica, da noi sopra accennati: ma, come si comprende facilmente, non c'è nessun motivo di distaccare questa anemia, con splenomegalia linfoadenoide, dalla grande famiglia delle linfoadenie.

Il Banti ha descritto recentemente un altro tipo di anemia grave con splenomegalia, che egli vuole tenere distinto dalla splenomegalia linfoadenoide, e che ha chiamato: *splenomegalia con linfocitosi.*

Anche qui, come nell'anemia splenica dello stesso A., si ha una splenomegalia primitiva, molto voluminosa, che cresce lentamente per un periodo di 8-10 anni, accompagnandosi ad un'anemia lieve in un primo periodo, sempre più grave nel periodo terminale, cosicchè conduce a morte i pazienti. Ematologicamente si ha ipoglobulia con valore globulare diminuito, poichilocitosi lieve e incostante, assenza di emazie nucleate: ma soprattutto caratteristico è l'aumento dei leucociti fino a 35 mila, con una prevalenza forte dei linfociti (70-80 %) sui polinucleati (15-20 %). Nella milza si trova una iperplasia e ipertrofia dei follicoli malpighiani, da cui l'A. fa dipendere l'aumento della linfopoiesi e la linfemia.

Il midollo osseo è iperplastico, e nei periodi avanzati, può secondo l'A., acquistare una tessitura linfoadenoide.

È molto difficile, come si vede, separare questa forma dalla linfoadenia: però l'A. tende ad ammettere che si tratti di una semplice iperplasia del tessuto splenico, *iperplasia che avrebbe però in sè qualche cosa di maligno*, dal momento che è capace di cagionare un'anemia mortale.

Dobbiamo, a proposito di lesioni iperplastiche della milza in casi di anemia grave, con splenomegalia, ricordare che anche altri AA. parlano di tale iperplasia. Così il Senator (13) ammette che, nei casi recenti, può diventare iperplastico solo il tessuto della polpa, mediante il notevole aumento delle cellule linfatiche nel reticolo. Poi compare un ingrossamento dei corpuscoli di Malpighi, con aumento delle loro cellule in maniera che essi assumono l'aspetto di noduli grigiobiancastri, della grandezza perfino di un pisello, e coi caratteri di *linfomi* (così si esprime l'A.). Infine, dopo una maggior durata del processo, cresce fortemente il connettivo, la capsula della milza si ingrossa, appaiono nella polpa grosse trabecole connettivali, anche nei reticoli si verifica un processo di sclerosi: cosicchè alla fine può restare completamente perduta, per una estensione più o meno grande, la struttura normale della milza, e residuarne solo un tessuto di trabecole connettivali assai compatte. Molto spesso si trovano ispessite le pareti delle arterie e delle vene, in cui possono vedersi placche calcaree dell'intima, come ha trovato, nella vena splenica, il Banti, nella malattia da lui descritta.

Abbiamo voluto riferire questo reperto avuto dal Senator, perchè ci sembra che si accordi con quanto noi stessi abbiamo osservato in una delle due osservazioni, che illustreremo più sotto.

Ci resta a passare in rassegna un'ultima categoria di anemie gravi accompagnate da splenomegalia, e di cui crediamo faccia parte l'altra delle nostre due osservazioni.

Vogliamo riferirci a quei casi, caratterizzati dalla trasformazione mieloide della milza, aumentata di volume (splenomegalia mieloide) ed ematologicamente da uno stato anemico grave, in cui spicca la presenza di un buon numero di mielociti nel sangue circolante, mentre il numero assoluto dei leucociti è normale o leggermente aumentato.

Casi di questo genere sono stati descritti da parecchi AA. (Michaelis (14), Arneth (15), Moritz (16), Parkes Weber (17), Kerschensteiner (18), Vaquez et Aubertin (19), ecc.), ma la loro interpretazione è assai difficile, e tanto meno è possibile una loro classificazione.

Dalle relazioni dettagliate di una quarantina di sifilografi eminenti di tutto il mondo civile, pubblicate nella stampa medica, si possono trarre, secondo il giudizio unanime degli autori, le seguenti conclusioni sul valore terapeutico del **Mergal**:

1. La cura col **Mergal** è equivalente alla cura delle frizioni e delle iniezioni, perchè
   a) gli esantemi impallidiscono colla stessa rapidità,
   b) le papule presentano presto i fenomeni della metamorfosi regressiva,
   c) le ulcerazioni cicatrizzano colla stessa rapidità, i sifilodermi anulari si disseccano e gli infiltrati gommosi scompaiono,
   d) il **Mergal** è particolarmente efficace nelle forme di sifilide tardive.
2. Il **Mergal** è tollerato per settimane e per mesi anche in dosi forti, 0.5 gr. al giorno e più, diguisachè con esso si può effettuare una cura mercuriale energica.
3. Il **Mergal** non provoca lesioni intestinali.
4. L'assorbimento del mercurio è costante e proporzionale alla quantità introdotta.

Perciò il Mergal potrebbe designarsi come il preparato mercuriale, che riunisce i vantaggi della massima possibile efficacia con quelli di una assoluta innocuità,

imperocchè malgrado una mercurializzazione del corpo con dosi elevate di **Mergal**, continuata per delle settimane, non si osserva nè dimagramento, nè anemia, nè cachessia, fenomeni che sogliono insorgere non di rado in seguito ad altre cure.

Indicazioni e Posologia.

1. tutte le forme, sia secondarie che terziarie, di sifilide;
2. le affezioni parasifilitiche, quindi la tabe e la paralisi;
3. la cura cronica intermittente nel senso di Neisser-Fournier.

DOSE: 3 volte al giorno una capsula dopo i pasti, salendo gradatamente fino a 5 - 6 volte al giorno 2 capsule.

Durante la cura col **Mergal** deve seguirsi una dieta determinata. Il vitto deve essere abbondante, ma non irritante l'intestino. Si devono quindi evitare i cibi seguenti: La frutta fresca, le insalate, gli alcoolici, ecc.; va raccomandata invece la più scrupolosa nettezza della bocca e dei denti e l'igiene generale del corpo.

Si vende in scatole originali da 50 capsule, contenenti ciascuna circa 0.05 di ossicolato di mercurio e 0.1 di tannato di albumina.

Per evitare la stomatite mercuriale raccomandiamo la nostra

PASTA DENTIFRICIA GIVASAN

la cui efficacia eminente e di lunga durata è dovuta allo sviluppo di formaldeide allo stato nascente



Campioni e letteratura gratis a richiesta da

GIUSEPPE BOTTACCHI - Via Lanzone 21, Milano.

934 PREM. STAB. ENRICO SCHETTI-MILANO

Alcuni hanno descritto questi casi sotto nomi speciali (*splenomegalia cronica con anemia e mielemia*, Weil e Clerc (20); *anemia splenica mieloide*, Vaquez e Aubertin).

Per alcuni AA. questi casi vanno inscritti tra le anemie perniciose: si sa infatti che nell'anemia perniciosa può verificarsi, sebbene assai di rado, la trasformazione mieloide della milza, come anche del fegato e del midollo osseo: si tratterebbe dunque di anemie perniciose con splenomegalia, dovuta a questa trasformazione mieloide.

Per altri si tratta di *leucoanemie*, cioè di sindromi ematiche che partecipano dell'anemia perniciosa e della leucemia: ma sappiamo oggi che la sindrome leucoanemica non è una entità nosologica definita, ma l'esponente di entità morbose diverse.

Per il Banti infine questi casi rientrerebbero nella famiglia delle *mieloadenie*, caratterizzate, secondo il concetto dell'A., dalla neoformazione di un tessuto, simile a quello del midollo (mieloadenoide) e che si verifica negli organi ematopoietici, e, per via di metastasi, nei visceri, accompagnandosi ora a leucemia (mielocitemia) ora ad aleucemia. I casi in parola sarebbero casi di *mieloadenia aleucemica*: essi potrebbero passare, come nel caso del Simon, in vera leucemia mieloadenoide. Senonchè il Banti stesso riconosce la difficoltà di comprendere perchè, in questi casi, si associ alla trasformazione mieloide degli organi ematopoietici una reazione metaplastica dei medesimi, come si verifica nell'anemia perniciosa (formazione di megaloblasti), mentre nelle mieloadenie e linfoademie ordinarie si ha abitualmente la reazione normoblastica.

Non vogliamo terminare questo cenno sulle principali forme di anemia grave con splenomegalia, senza accennare ad un caso del Micheli (21), in cui alla sindrome dell'anemia grave progressiva, con valore globulare leggermente diminuito, numero normale di leucociti, con linfocitosi relativa, si univa tumefazione della milza, del fegato, delle glandole linfatiche. In tutti questi organi, come nel midollo osseo, si trovò all'autopsia una neoformazione di plasmazellen. La splenomegalia in questo caso era dunque plasmacellulare.

Infine ricorderemo come recentemente da alcuni AA. francesi è stata richiamata l'attenzione sui rapporti che possono esistere tra certe anemie splenomegaliche e l'ittero emolitico congenito o acquisito.

Così Chauffard e Troisier (22) hanno quest'anno comunicato la storia di due malati, la madre e il figlio, affetti, la prima da ittero emolitico tipico, l'altro da anemia con splenomegalia, senza ittero. In ambedue esisteva allo stesso grado la triade ematologica degli itteri emolitici: diminuzione della resistenza globulare, emazie granulose e microcitemia. La sola differenza sintomatica consisteva nell'assenza di ittero tegumentario nel figlio, benchè nel sangue di questo vi fosse un grado di colemia (bilirubinemia. urobilinemia) altrettanto forte quanto nel siero della madre.

Gli AA. pensano che si tratta probabilmente d'una stessa malattia famigliare, evolvente sullo stesso terreno organico: forse nel figlio mancava l'ittero tegumentario, perchè l'eccesso di pigmento, d'origine emolitica, era compensato o da una eliminazione pleiocromica biliare, o da un'attività istolitica dei tessuti. Secondo gli AA., nelle anemie perniciose con splenomegalia, bisogna distinguere quelle indi-

pendenti da un processo emolitico, e quelle che presentano le reazioni tipiche degli itteri emolitici.

Una osservazione simile d'anemia grave splenomegalica coi caratteri ematologici dell'ittero emolitico è stata fatta da A. Delille e Feuillé (23). Widal, Abrami e Brûlé (24), han fatto pure notare che, nell'ittero emolitico acquisito, possono osservarsi delle lunghe pause, durante le quali l'ittero può sparire completamente, e restare la splenomegalia, con un certo grado di alterazioni ematiche: allora è ancora più facile lo scambio dell'affezione con un'anemia grave splenomegalica.

Dobbiamo far notare che è il tipo d'ittero emolitico acquisito, quello descritto da Widal (25), che presenta le maggiori analogie con un'anemia grave splenomegalica: infatti in questo tipo, oltre gli altri caratteri suaccennati, proprî dell'ittero emolitico congenito (tipo Chauffard-Minkowski), si trova una grande diminuzione del numero delle emazie e, a differenza che nell'ittero congenito, presenza di globuli rossi nucleati e mielociti: i malati sono cioè più anemici che itterici, mentre nella forma congenita sono più itterici che anemici. Sarebbe interessante in questi casi, lo studio istologico accurato della milza e degli altri organi emopoietici: ma fino ad ora non possediamo che osservazioni insufficienti.

Ed ora passo brevemente ad esporre due osservazioni di anemia grave con splenomegalia, che io ho avuto l'opportunità di studiare, dal punto di vista clinico e anatomopatologico, nell'Ospedale di San Giovanni in Laterano di Roma. Le storie cliniche mi sono state fornite cortesemente dal collega dott. Venditti.

Osservazioni cliniche.

Osservazione I. — Z... L..., di anni 37: nubile. Dal 1877, cioè da circa 20 anni, ha cominciato a soffrire di disturbi gastrointestinali (dolori addominali, diarrea). Questi disturbi durarono la prima volta un anno, e nel 1888 l'inferma guarì. Però a lunghi intervalli (ogni 5-6 mesi), continuò ad andare soggetta agli stessi dolori addominali accompagnati a diarrea. Nel 1895, cogli stessi disturbi, la paziente dovè tenere il letto per circa due mesi, essendosi aggiunte anche elevazioni discrete della temperatura. Intanto il suo colorito era divenuto sempre più pallido e tendente al giallastro. Nel 1905 l'anemia si aggravò moltissimo, si aggiunsero edemi generalizzati: allora, per la prima volta, il medico curante notò un grosso tumore di milza. I sintomi anemici, dopo di allora, crebbero progressivamente (deliqui frequenti; cefalea, debolezza estrema, nausee, irritabilità del carattere). Nel settembre del 1907 ricominciò la diarrea, ribelle agli ordinari rimedi: una notte le scariche raggiunsero il numero di 40.

Entra nell'spedale il 27 ottobre 1907. All'esame obbiettivo si nota: colorito cereo della cute: deperimento generale grave. Polmoni sani. Cuore: rumori anemici. La miza è enormemente ingrandita, e raggiunge col polo inferiore la linea bisiliaca; è di consistenza aumentata, a superficie liscia, di forma regolare, spostabile coi movimenti respiratori, quasi affatto dolente alla palpazione.

Il fegato è anch'esso discretamente ingrandito: il livello superiore raggiunge la quarta costola; il margine inferiore, l'ombellicale trasversa: il margine stesso è liscio, consistente, indolente.

Diarrea abbondante, con feci acquose, senza muco nè sangue: assenza di uova di parassiti.

L'esame del sangue dà:
Emazie 1,300,000.
Emoglobina 27 %.
Leucociti 8000.

Valore globulare = 1.1.
Rapporto dei leucociti alle emazie = 1 : 162.

Poichilocitosi e anisocitosi notevole; notevole numero di emazie nucleate. in prevalenza megaloblasti e microblasti. Mielociti neutrofili, eosinofili, basofili : i mielociti costituiscono l'8 % di tutti i leucociti.

L'inferma è debolissima: presenta una febbre che, leggera e subcontinua i primi giorni, diventa poi alta e continua negli ultimi 15 giorni di vita : muore per progressiva adinamia, dopo 20 giorni dall'ingresso nel riparto.

All'autopsia si notò: polmoni normali; cuore piccolo, flaccido, giallastro. Reni anemici. Nessuna alterazione nel tubo gastrointestinale. Glandole linfatiche non ingrossate.

La milza pesa grammi 1800: la capsula non è ispessita, la consistenza non aumentata: la superficie di sezione è di colorito rosso-scuro uniforme.

Il fegato pesa grammi 2570, la superficie è liscia, il colorito giallastro.

Presenza di scarsa quantità di liquido libero sieroematico nella cavità peritoneale. Midollo delle costole, della diafisi ed epifisi del femore, di colorito rosso.

All'esame istologico della milza si trova: follicoli malpighiani bene visibili. col reticolo non ispessito: ma nelle maglie di questo, commisti a scarsi elementi linfoidi, si trovano abbondanti elementi simili ai mielociti ialini e granulosi del midollo, elementi per lo più disposti a gruppi di 8-10 o più; inoltre un numero discreto di megacariociti; e molte emazie nucleate, cioè normo- micro- e megaloblasti, di cui alcuni in cariocinesi. Tutti questi elementi midollari prevalgono nelle parti periferiche dei follicoli.

Nella polpa si vede il reticolo non ispessito, le lacune vascolari molto ampie, ripiene di globuli rossi, di cui molti nucleati, e alcuni col nucleo in cariocinesi; qua e là qualche megacariocito, e qualche leucocito polinucleato: non si scorgono emazie fagocitate, non accumuli di pigmento libero. In molti punti invece son visibili accumuli di elementi simili a quelli che si vedono nei follicoli, cioè formati da cellule mielocitoidi, megacariociti, emazie nucleate, qualcuna delle quali in cariocinesi. Questi cumuli di tessuto mieloide si vedono per lo più circondare i vasi della polpa e le trabecole fibrose, nei cui fasci talvolta s' infiltrano parzialmente.

L'esame delle sezioni del fegato colpisce per la esistenza, tra le cellule epatiche, in maniera diffusa, di gruppi di elementi, identici a quelli descritti, come tessuto mieloide, nella milza.

Questi accumuli di tessuto mieloide s' infiltrano, in forma di striscie o di gruppi di forma irregolare, in mezzo alle trabecole di cellule epatiche. Non è possibile scorgere un rapporto speciale del tessuto mieloide coi vasi degli spazi portali. Le cellule epatiche mostrano i segni della degenerazione grassa, dell' emosiderosi o dell'atrofia.

L'esame del midollo delle costole e del femore, fatto su preparati allestiti per strisciamento, e colorati, dimostra, di notevole, un discreto numero di megaloblasti e di mielociti granulosi neutrofili, basofili ed eosinofili.

Osservazione II. — N... M..., di anni 28, contadina. È stata bene fino a 8 mesi fa, quando cominciò a soffrire di debolezza, dispnea da sforzo, capogiri, inappetenza. E' stata sempre piuttosto pallida, ma da 8 mesi il pallore è cresciuto progressivamente, insieme con tutti i disturbi suaccennati. Da un paio di mesi va anche soggetta di tanto in tanto ad epistassi. Ha avuto pochi giorni fa una emorragia sottocongiuntivale, ancora visibile nell'occhio sinistro. Da qualche giorno elevazioni febbrili irregolari.

All'esame obbiettivo si nota: pallore notevole della cute e delle mucose visibili. Tessuto adiposo sottocutaneo discretamente conservato. Nulla di notevole a carico dell'apparato respiratorio.

Rumori anemici sul cuore e sui vasi del collo. Addome meteorico: la milza è palpabile a tre dita trasverse sotto l'arcata costale, di consistenza un po' aumentata, a superficie liscia, indolente. Anche il fegato deborda due dita trasverse dall'arcata costale. Assenza di liquido libero nell'addome. Assenza di albumina nelle urine. Lievi elevazioni vesperali della temperatura. All'esame del sangue si trova: emazie 1,950 mila; leucociti 5600, emoglobina 30 %, valore globulare 1.2.

Notevole poichilocitosi e anisocitosi: scarsi normoblasti, e rarissimi megaloblasti: assenza di mielociti. Inversione della formula leucocitaria, cioè linfocitosi relativa.

La malata rimase in osservazione per 42 giorni, durante i quali l'anemia andò sempre più aggravandosi, pur restando gli stessi i caratteri ematologici su riferiti. Neanche la splenomegalia subì sensibili variazioni di volume.

All'autopsia, si trovò: degenerazione grassa e pallore del miocardio e dei reni. Fegato aumentato modicamente di volume (peso gm. 1950), di colorito giallastro. Milza del peso di gm. 870, colla capsula non ispessita, la superficie di sezione di colorito rosso-cupo, omogeneo, la consistenza piuttosto molle. Il midollo della diafisi del femore è di colorito roseo.

All'esame istologico della milza si scorgono i follicoli malpighiani numerosi e piuttosto aumentati di volume: il reticolo è alquanto ispessito, ma nelle sue maglie son contenuti abbondanti elementi linfoidi. Il tessuto della polpa è ricco di elementi linfoidi, le lacune vascolari sono ampie, ripiene di emazie, di cui poche nucleate (normoblasti): non si riesce a scorgere emazie in cariocinesi: anche nella polpa, il reticolo sembra alquanto ispessito; ispessita è pure la parete delle grosse arterie della polpa. Non si vedono accumuli di pigmento ematico isolati o fagocitati.

Nel fegato l'unica alterazione consiste in isole disseminate di degenerazione grassa: non v'è traccia di siderosi.

In preparati per strisciamento, allestiti col midollo osseo, si scorge un buon numero di normoblasti, e solo rari megaloblasti.

***

Le due osservazioni sopra esposte credo si prestino bene a dimostrare la grande difficoltà della interpretazione e della classificazione di quelle forme di anemia grave, che, per la concomitanza della splenomegalia, sono da alcuni AA. ancora riunite in un sol fascio, sotto il titolo di *anemie spleniche*.

Nella prima delle nostre osservazioni, abbiamo un'anemia a decorso assai lungo, caratterizzato da periodi di aggravamento, in cui il sintoma dominante è la diarrea ribelle, accompagnata a dolori addominali, e da periodi di remissione. La milza cresce progressivamente negli ultimi due anni, fino a raggiungere proporzioni assai notevoli: anche il fegato si comporta ugualmente: negli ultimi tempi, ai disturbi intestinali si aggiunge una febbre discreta subcontinua. Ematologicamente, si ha il reperto di una leucoanemia, il sangue cioè presenta i caratteri dell'anemia perniciosa metaplastica del Biermer (valore globulare aumentato, ricchezza di megaloblasti) e della leucemia mielocitica (aumento relativo dei globuli bianchi, mielocitosi notevole).

Dal lato anatomo patologico infine troviamo una trasformazione mieloide parziale della milza e del fegato, nonchè i segni della reazione metatipica nel midollo osseo. Da aggiungersi, che nel fegato v'erano abbondanti depositi d'emosiderina.

Questo caso rientra tra le anemie perniciose criptogenetiche del Biermer, a tipo metaplastico? o non piuttosto tra le cosidette *leucoanemie?* o tra quelle anemie perniciose emolitiche, sui rapporti delle quali coll'ittero emolitico acquisito han richiamato l'attenzione quest'anno gli AA. francesi? Ma noi non possiamo non tener conto, nell'interpretazione e classificazione del caso, delle speciali alterazioni anatomopatologiche.

Da quest'ultimo punto di vista, esso somiglia perfettamente a quei casi di emopatia, di dubbia autonomia, secondo il Banti, e che sono stati pubblicati in questi ultimi tempi sotto il nome di *splenomegalia cronica con anemia e mielemia, anemia*

splenica mieloide ecc., casi da noi già più su accennati. Per il Banti questi casi rientrano nella *mieloadenia, leucemica,* quando esiste un aumento notevole di mielociti circolanti, *aleucemica,* quando questi sono piuttosto scarsi. Secondo i concetti del Banti, il nostro caso troverebbe dunque posto tra le *mieloadenie semplici aleucemiche,* come tanti altri casi di così detta leucoanemia, cioè tra quelle affezioni che il Banti considera come neoformazioni affini ai tumori sarcomatosi (*sarcomatosi mieloadenoidi sistematiche*).

Secondo questa interpretazione, saremmo, nel nostro caso, come si vede, molto lontani dal concetto dell'anemia splenica, intesa nel senso generico di un'anemia grave essenziale accompagnata a splenomegalia. Dall'*anemia splenica tipo Banti,* poi, il nostro caso differisce essenzialmente e dal punto di vista clinico e da quello anatomopatologico.

E veniamo alla seconda delle nostre osservazioni. Anche questa, per quanto in apparenza molto semplice, diventa difficile a classificarsi, se si considera dal punto di vista dell'importanza della splenomegolia concomitante coll'anemia. In questo caso trattasi di un'anemia perniciosa progressiva, a tipo ipoplastico, con valore globulare aumentato, con leucopenia, e relativa linfocitosi, anemia che si accompagna a modico tumor di milza e di fegato (i quali sembrano stazionari durante il corso della malattia), e di più ad emorragie delle mucose: anemia che si aggrava continuamente e progressivamente e in otto mesi conduce a morte l'inferma. Al tavolo anatomico, reazione normoblastica del midollo, degenerazione grassa del fegato, senza emosiderosi evidente; iperplasia lieve della polpa e dei follicoli della milza, con un certo grado d'ispessimento del reticolo e delle pareti vasali, e un certo grado d'iperemia della polpa stessa.

Queste lesioni ricordano perfettamente quelle trovate dal Senator (vedi sopra) in una sua osservazione etichettata come *anemia splenica.*

Noi non dubitiamo che casi simili a questo siano relativamente frequenti, e vadano generalmente confusi cogli altri casi di anemia perniciosa progressiva del Biermer, a cui somigliano perfettamente per il decorso e i caratteri ematologici. Quanto al tumor di milza, tutti gli AA. accennano alla possibile esistenza di esso nell'anemia perniciosa del Biermer, nonostante che in questa sia infinitamente più frequente l'atrofia della milza: ma nessuno si occupa della natura istologica di questa splenomegalia, che del resto, come nel nostro caso, non colpisce molto, per il suo modico volume.

Intanto, come abbiamo visto, v'è chi non esita a riunire questi casi al gruppo delle anemie spleniche: il Rummo, per esempio, ne fa una semplice varietà, che indica col nome di *varietà ematica,* e che aggiunge alla varietà *pura* (anemia splenica del Banti) e alle varietà *cirrogene* (morbo di Banti, ecc.).

Di questa varietà ematica dell'anemia splenica poi, esisterebbero delle forme *iuxta* o *paraleucemiche,* se i caratteri ematologici ricordano quelli delle leucemie, e *iuxta* o *paraperniciose,* se si avvicinano all'anemia perniciosa.

Conclusione.

Riassumendo quanto abbiamo sopra esposto, noi diremo che, allo stato attuale delle nostre cognizioni, non esiste un'*anemia splenica,* nel senso di una malattia a caratteri clinici e anatomici costanti; ma esiste tutta una lunga serie, certamente destinata ad allargarsi in avvenire, di stati morbosi, i quali hanno in comune sem-

plicemente una anemia grave primitiva e criptogenetica, ad esito letale, e una splenomegalia più o meno accentuata, anch'essa primitiva e criptogenetica.

Così dal punto di vista ematologico, come da quello dei caratteri istopatologici della milza, troviamo tra i singoli tipi nosologici, finora osservati, differenze rilevanti, sufficienti per tenere distinti l'uno dall'altro, almeno per ora, i tipi stessi.

L'anemia può infatti rivestire:

o la forma di una anemia lieve, a decorso lentissimo, e che acquista solo in un periodo molto avanzato e terminale, l'aspetto di un'anemia grave, a tipo così detto aplastico (assenza di emazie nucleate in circolo e midollo osseo aplastico) o pseudo-aplastico (assenza di emazie nucleate circolanti e midollo osseo iperplastico): tale è la forma che riveste l'*anemia splenica* del Banti;

o la forma di un'anemia grave periodica, cioè di un'anemia che assume i caratteri dell'anemia perniciosa del Biermer (ortoplastica?) solo a periodi, febbrili, o non, separati da lunghi intervalli di remissione o di apparente guarigione: forma del Bignami, dello Strümpell, forse alcuni dei casi di anemia grave splenomegalica a ricadute, e di quella alternantesi colla sindrome dell' ittero emolitico acquisito;

o la forma di un'anemia perniciosa progressiva del Biermer, a decorso rapido, a tipo ipoplastico: seconda delle nostre osservazioni;

o infine la forma della così detta *leucoanemia*, a breve o lunga scadenza: prima delle nostre osservazioni, caso del Vaquez e Aubertin, di Weil e Clerc, di Arneth, Moritz, ecc.

A quest'ultima forma si avvicina anche la varietà apiretica dell'anemia splenica infantile di Cardarelli.

Dal punto di vista delle alterazioni spleniche, queste anemie possono presentare:

o la fibroadenia della milza (anemia splenica del Banti);

o le lesioni di un volgare tumore cronico (forma del Bignami);

o l'iperplasia del parenchima splenico, accompagnato, o non, ad aumento del connettivo (osservazione del Senator, 2ª delle mie osservazioni);

o la così detta trasformazione mieloide della milza (prima delle mie osservazioni) (1).

Possiamo concludere dicendo, che una diagnosi esatta di un'anemia grave accompagnata da splenomegalia non può non tener conto dei caratteri dell'anemia e di quelli della splenomegalia: donde le grandi difficoltà contro cui deve necessariamente urtare la diagnosi di queste forme, *intra vitam*. Il termine poi di *anemia splenica*, essendo già stato adoperato da alcuni AA., come il Banti e lo Strümpell,

(1) Nel dare alle stampe il presente lavoro ho preso conoscenza di una importante riunione tenuta lo scorso anno dalla Società di medicina interna di Berlino, in cui HIRSCHFELD (28) ha comunicato un caso, quasi identico al 1° dei nostri due casi, concernente una donna di 64 anni, malata con un'anemia grave, a carattere leuco-anemico, e un enorme tumor di milza. Essendosi pensato all'anemia splenica del Banti, fu fatta la splenectomia, ma la paziente morì dopo poche ore. All'autopsia si trovò trasformazione mieloide della milza, del midollo osseo e del fegato. L'A. considera il caso come una *pseudoleucemia splenica mieloide* o meglio una *pseudoleucoanemia mieloide* e a questo concetto aderiscono il KLEMPERER, SENATOR, WOLLFF-EISNER, mentre MOSSE lo considera come un'anemia perniciosa con trasformazione mieloide degli organi emopoietici. La discussione rispecchia le incertezze sull'argomento che noi abbiamo svolto nel presente lavoro.

per alcune determinate forme di anemia grave con splenomegalia, è opportuno sia riservato, d'ora innanzi, esclusivamente per designare queste forme stesse; ovvero, come han proposto il Naegeli (26) e lo Sternberg (27), è meglio abbandonarlo, perchè non diventi, per servirci d'una frase del Banti, « un gran tetto, sotto il quale si affollano individui di più nazioni, senza che ci sia concesso oggi d'indovinare a quali nazioni gl'individui appartengono ».

Roma, settembre 1909.

BIBLIOGRAFIA.

1. Griesinger. Berlin. klin. Woch., 1866, n. 20.
2. Banti. *Dell'anemia splenica*, 1882. Riforma medica, 1901, n. 50-53.
3. Banti. Lo Sperimenta e, 1894 e 1895. *Trattato di anatomia patologica.* Soc. editr. libr. milan., vol. I, 1906.
4. Rummo. *Anemia splenica. Cirrosi epatiche di origine splenica.* Lez. cliniche La Riforma Medica, n. 30-39, 1907.
5. Strümpell A. *Trattato di patologia speciale medica e terapia.* 6ª ediz. ital., vol. 2°, parte I.
6. A. Bignami. Comunicazione al Congresso della Soc. ital. di medicina interna, di Roma, del 1905.
7. Vedi Houlmann. La Tribune médicale, n. 50, 1908.
8. v. Iaksch. Wien. mediz. Woch., 1889.
9. Pianese. Congresso della Soc. ital. di Patologia, Roma, 1904. Comunicaz. alla R. Accad. medico-chir. di Napoli, 8 marzo 1908.
10. Gabbi. Il Policlinico, Sez. med., fasc. I, 1909.
11. Luzet. Archives générales de médecine. 1891.
12. Mya e Trambusti. Lo Sperimentale, 1892.
13. Senator. *Sulla pseudo-leucemia* in Leyden-Klemperer. La Clinica contemporanea, Trad. ital., vol. 3°.
14. Michaelis. Zeitschrift für klin. Mediz., 1902,
15. Arneth. Deutsche Archiv für klin. Mediz., Bd. 69, 1901.
16. Moritz. München. mediz. Woch., 1905.
17. Parkes Weber. The Lancet, 1907.
18. Kerschensteiner. München. mediz. Woch., 1905.
19. Vaquez et Aubertin. Soc. de Biol., 1904.
20. Weil et Clerc. Archives génér. de médec. 1902.
21. Micheli. Archivio delle scienze mediche, 1903.
22. Chauffard et Troisier, Soc. médic. des hôpit. de Paris, 19 février 1909.
23. Armand-Delille et Feuillé. Soc. médic. des hôpit., 12 février 1909.
24. Widal, Abrami et Brûlé. Soc. médic. des hôpit., 9 juillet 1909.
25. Widal. Soc. médic. des hôpit., 8 nov. 1907; Presse médic., n. 84, 1907; Gazette des hôpit. unis, 19 sett. 1907.
26. Naegeli. Folia haematologica, 1905.
27. Sternberg. Folia haematologica, 1905.
28. Hirschfeld. Verein für innere Mediz. in Berlin, 16 nov. 1908.

V.

OSPEDALE DI S. GIOVANNI IN ROMA

Ricerche sulla colorazione di Romanowski e metodo rapido per ottenerla

per il dott. ARTURO PETACCI.

L'esame morfologico e parassitologico del sangue è divenuto oramai una necessità imprescindibile in numerose circostanze, perciò non mi è sembrata inopportuna la presente nota, che accanto ad alcune osservazioni sulla colorazione di Romanowski riferisce un metodo con il quale sono ridotte ad un *minimum* le difficoltà tecniche anche per il medico meno abituato alle ricerche di laboratorio.

La colorazione di Romanowski è certo fra quelle che possono prestare maggiori servigi al medico pratico: le innumerevoli modificazioni apportate al metodo originale dell'autore, giustificate dalla incostanza dei risultati, dalla necessità della titolazione delle sostanze coloranti per tentativi e dalla qualità variabile delle medesime, sono la prova più convincente da un lato dell'utilità del metodo, dall'altro delle difficoltà incontrate prima di giungere alla praticità dei recenti metodi di Giemsa e di Marino.

Le sostanze coloranti messe in commercio col nome di questi due autori, non ancora avevano avuto in Italia larga diffusione quando mi studiavo di ricercare un metodo che permettesse di ottenere la colorazione della cromatina dei protozoi partendo dal comune bleu di metilene e dalla comune eosina, cioè senza ricorrere a colori speciali.

Punto di partenza delle mie ricerche fu l'osservazione di Nocht, che la colorazione della cromatina dipende dalla esistenza nel bleu di metilene di una sostanza che egli ha chiamato « rosso derivato dal bleu di metilene » e la cui presenza si può rilevare trattando la soluzione di bleu con il cloroformio che ne rimane colorato in rosso. Non è mia intenzione in questa nota di discutere la genesi della colorazione cromatinica, desidero solo per ora riassumere alcune mie osservazioni che possono servire a chiarire la questione finora non completamente risoluta, e che sono il fondamento del metodo che propongo.

Nocht ha trovato che, trattando una soluzione di bleu di metilene con cloroformio, questo si colora in rosso violaceo, perchè il cloroformio estrae dal bleu di metilene il rosso di metilene, che Michaelis e Giemsa hanno dimostrato identico all'azzurro di metilene preparato da Berthsen nel 1885. Orbene, dalle mie ricerche

risulta: presa la soluzione di bleu di metilene ed estratto con ripetuto trattamento con cloroformio tutto il rosso di metilene si può giungere ad un punto tale che il nuovo cloroformio aggiunto persiste scolorato in fondo alla soluzione. Aggiungendo allora alla soluzione di bleu così trattata una soluzione di eosina ed agitando, il cloroformio torna a colorarsi in viola e viola roseo se la quantità di eosina supera un certo limite. Trattando la soluzione cloroformica di rosso di metilene con acqua distillata, questa si colora in azzurro più o meno intenso e, se al liquido separato si unisce eosina, si estrae col cloroformio un colore analogo al precedente. I colori ottenuti dalla combinazione con l'eosina in queste condizioni non colorano più sensibilmente l'acqua distillata con cui fossero agitati, essendo in soluzione cloroformica. Il solfuro di carbonio estrae, come il cloroformio, dal bleu di metilene, un colore rosso violaceo con gli stessi caratteri del rosso di metilene, ma in quantità molto minore. Anche l'etere estrae dal bleu di metilene tenuissime quantità di rosso.

Da queste osservazioni conclusi che con i procedimenti adoperati potevo aver estratto dal bleu di metilene e dal miscuglio di questo con l'eosina i colori necessari e sufficienti per ottenere la colorazione cromatinica non solo, ma anche che da essi si potesse partire per ottenere con semplicità di mezzi dei buoni risultati pratici. Di fatto tre ipotesi sono state fondamentalmente emesse per spiegare la genesi della colorazione di Romanowski, e i colori da me estratti rispondevano a parecchi dei dati su cui queste si fondano.

1° Il miscuglio bleu di metilene-eosina dà luogo a una terza sostanza colorante neutra, capace di agire allo stato nascente, che avrebbe una grande affinità per la cromatina dei nuclei (Romanowski).

2° Il colore neutro dovuto al miscuglio bleu-eosina è solubile sia in un eccesso di bleu, sia in un eccesso di eosina e così perde il potere colorante.

3° Il principio colorante della cromatina esiste nel bleu di metilene, l'eosina agirebbe come mordente e differenziante.

Senza entrare nella discussione di queste tre ipotesi e delle altre che a queste si avvicinano, discussione che esorbita dai limiti postimi in questa prima nota, darò subito i risultati ottenuti per mezzo delle sostanze coloranti estratte coi procedimenti ora esposti. La tecnica adoperata per saggiare le proprietà coloranti di tali sostanze è stata differente da quella comunemente in uso. In genere le colorazioni col metodo di Romanowski si basano sul miscuglio del bleu di metilene e di eosina in proporzioni tali che si abbia l'incipiente formazione di un precipitato sottilissimo che indica il punto giusto per la colorazione cromatinica; è questo, per così dire, un sistema di colorazione per precipitazione. Dopo usato questo metodo mi sono accorto che si poteva ottenere una buona colorazione anche usando l'evaporazione dei liquidi coloranti sul preparato, ciò che per me era essenziale partendo io sempre da colori in soluzione cloroformica. Del resto il meccanismo per cui avviene la colorazione nei metodi di Romanowski in cui si usa la soluzione metilica unica è appunto questa giacchè, è facile osservare come impedendo l'evaporazione dell'alcool la colorazione non si ottiene. In questa colorazione, dirò così, per evaporazione si ha anche la formazione di un precipitato; ma questo non è provocato dall'aggiunta di una nuova sostanza, l'eosina, ma dalla saturazione del liquido e

forse anche da speciali modificazioni che avvengono durante l'evaporazione tra le sostanze disciolte nel liquido volatile.

Il colore sciolto in cloroformio da solo non dà buoni risultati perchè il cloroformio, pur essendo un liquido fissatore, nell'evaporazione rapida altera notevolmente gli elementi del sangue; invece ho trovato raggiungere perfettamente lo scopo un miscuglio di cloroformio, alcool metilico ed etere.

Usando questo sistema, cioè facendo evaporare direttamente sul preparato di sangue i varî colori in soluzione cloroformica, ottenuti come sopra è stato riferito, con l'unione di una certa quantità di alcool metilico, ecco i risultati ottenuti:

Il rosso di metilene da solo non dà la colorazione cromatinica degli ematozoi, colora i nuclei dei leucociti abbastanza intensamente in azzurro violaceo, le emazie in verdastro. Il colore ottenuto dalla soluzione di bleu, cui fu tolto il rosso di metilene, trattata con l'eosina corrisponde esattamente al terzo colore di Romanowski: difatti colora in bel viola intenso i nuclei dei leucociti, le piastrine ed in rosso la cromatina degli ematozoi. Le emazie prendono una debolissima colorazione grigioverdastra. Il colore che si può ottenere trattando con acqua il rosso di metilene cloroformico e facendo agire sulla soluzione acquosa l'eosina ha, press'a poco le stesse proprietà. Il colore che si estrae dal bleu di metilene col solfuro di carbonio e coll'etere ha le stesse proprietà coloranti del rosso di metilene.

Queste osservazioni permettono di concludere che il rosso di metilene non contiene tutto il colore, che unendosi alla eosina dà il terzo colore; ma una parte ne rimane nella soluzione di bleu di metilene che il cloroformio è capace di estrarre un colore che corrisponde al così detto « terzo colore » che ha affinità per la cromatina: e che la colorazione può avvenire per l'evaporazione del solvente senza necessità di nuova aggiunta di eosina.

Ottenute così dal comune bleu di metilene e dall'eosina queste sostanze coloranti e determinatene le elettività in rapporto ai vari elementi del sangue e agli ematozoi, riconosciuta la possibilità di ottenere la colorazione di Romanowski per l'evaporazione della soluzione colorante cloroformio-metilica, la quale ha anche proprietà fissatrici, il metodo da eseguire in pratica era già indicato. Però praticamente non occorre partire da quello che si potrebbe dire terzo colore cloroformico, ma si può utilizzare questo insieme al rosso di metilene aggiungendo altra eosina. Le proporzioni da usare variano fra limiti molto ampi perchè, provocando la colorazione con la evaporazione del solvente basta, che esista il colore elettivo per la cromatina in quantità sufficiente, che la colorazione è raggiunta costantemente. Tutto lo studio si deve rivolgere a ridurre il precipitato che si forma al *minimum* necessario per la colorazione, desiderando di evitare possibilmente la necessità di far subire successivi trattamenti al preparato.

Ecco una formola che propongo e che ha dato buoni risultati:

Liquido *A*	Bleu di metilene	gm.	1
	Acqua distillata.	»	100
	Carbonato di soda	»	0.50
Liquido *B*	Eosina 1 ‰	»	100

Versare contemporaneamente le due soluzioni *A* e *B* su gm. 100 di cloroformio ed agitare in un recipiente ampio.

Dopo qualche ora o nel giorno successivo preparare la seguente miscela:

Colore estratto col cloroformio	cmc.	25
Eosina soluzione acquosa 1 %.	goccie	25
Alcool metilico puro	cmc.	45
Etere solforico	»	25

La tecnica consiste nel versare qualche goccia di questa miscela sul preparato, quasi subito si deve togliere l'eccesso piegando il vetrino da un lato e curando che su tutto il preparato rimanga un sottile strato di liquido colorante. Si attende allora che il liquido evapori completamente e il preparato rimanga essiccato; il vetrino che intanto ha assunto una tenue colorazione violacea si può direttamente montare in balsamo ed osservare al microscopio.

Evidentemente, secondo la qualità di bleu di metilene adoperato, varia la quantità di sostanze coloranti che si possono da esso estrarre con i procedimenti indicati; può darsi che con queste proporzioni la soluzione colorante risulti o molto diluita o troppo concentrata: nel primo caso basta mettere maggior quantità di soluzione sul preparato, nel secondo si diluisce con alcool metilico, avendo l'avvertenza di sorvegliare le prime volte la colorazione al microscopio.

Se la quantità di colore posta sul vetrino è stata eccessiva o si è avuto un precipitato che guasta la colorazione, si lava il preparato in acqua e se non basta, rapidamente con una goccia di alcool, e poi di nuovo in acqua prima di montarlo in balsamo.

Con questo metodo rapido che i miei colleghi d'ospedale usano largamente, le emazie vengono colorate in grigio-acciaio, i leucociti prendono nel nucleo una colorazione viola intenso, le piastrine vengono colorate in viola, la cromatina degli ematozoi in rosso violaceo, mentre il loro protoplasma rimane colorato in azzurro. Si ha la colorazione elettiva delle granulazioni eosinofile e basofile dei leucociti.

Il liquido colorante si conserva lungo tempo inalterato. Il colore cloroformico, che costituisce la soluziona madre, deve essere estratto e tenuto a parte per fabbricare poi le nuove soluzioni, altrimenti rimanendo a contatto del bleu di metilene dopo qualche settimana diviene troppo carico per le diluizioni proposte.

Conclusioni.

Il cloroformio non solo estrae dal bleu di metilene il « rosso di metilene » (Nocht), ma estrae anche dal bleu di metilene privato di tutto il rosso di metilene ed unito all'eosina, un colore che da solo è capace di dare la colorazione di Romanowski.

Anche dal rosso di metilene, ripreso in soluzione acquosa ed unito ad eosina, il cloroformio estrae un colore che ha l'elettività per la cromatina.

Si può ottenere una buona e rapidissima colorazione del sangue facendo evaporare direttamente sul preparato non fissato un miscuglio metil cloroformico dei colori così ottenuti.

Con opportune diluizioni non occorre neppure il lavaggio successivo del preparato.

Formula proposta:

Liquido *A*	Bleu di metilene	gm.	1
	Acqua distillata.	»	100
	Carbonato di soda	»	0.50
Liquido *B*	Eosina acquosa 1 ‰.	»	100

Versare contemporaneamente le due soluzioni *A* e *B* su 100 grammi di cloroformio ed agitare in recipiente ampio.

Dopo qualche ora o nel giorno successivo preparare la seguente miscela:

Colore estratto col cloroformio	cmc.	25
Eosina acquosa 1 %.	goccie	25
Alcool metilico puro.	cmc.	45
Etere solforico	cmc.	25

Versare qualche goccia sul preparato in modo che ne resti coperto, togliere quasi subito l'eccesso di colore facendone restare un sottile strato. Far essiccare il preparato, montarlo in balsamo ed osservarlo al microscopio.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(44)

Anno XVII Roma, luglio 1910 Vol. XVII-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Roberto Koch e la sua opera.

Non sono trascorsi sette anni dacchè una vera falange di scienziati da ogni parte del mondo fece plauso al grande Maestro, inneggiando all'11 dicembre 1903, giorno del suo passaggio all'*età anziana.* La festa del sessantesimo anno è tradizionale e solenne in Germania: esprime giubilo per la chiusura felice del periodo più combattivo; esprime venerazione e culto verso i servizî resi, ed esprime augurio di una vecchiaia rigogliosa. Pareva, che di quest'ultima non potesse aversi il minimo dubbio, attesa la forte fibra dell'Uomo; della sua perfetta salute egli forniva ogni miglior testimonianza col mantenimento delle austere sue abitudini. Viaggi per lande inospitali, parossismi termici del tropico, studio indefesso e faticoso dei più ardui problemi, nulla aveva potuto in Lui scemare d'una linea l'immensa avidità della ricerca, a cui s'accingeva con quello stesso metodo positivo, che aveva costituito la caratteristica della sua gloriosa carriera.

Tutti poi ispirandosi al novantenne vegeto e robusto Leenwenhoek, il *padre della microscopia,* ne traevano i più lieti auspicî pel *padre della batteriologia.*

Ed infatti, il padre della batteriologia, benchè contasse a suo carico un cumulo d'aggravanti per i molteplici disagi, a cui aveva dovuto soggiacere; benchè la sua vita fosse stata il prototipo delle agitazioni di spirito e di

corpo, tuttavia, anche dopo il giubileo dell'età anziana, che lo colse sotto la sferza del sole africano, proseguì la sua rotta consueta; tornò alle lande inospitali, risfidò i calori del tropico, affrontò sempre più vive emozioni, torturato dal solo desiderio di scoprire od illustrare nuovi veri scientifici.



R. Koch

Al suo ritorno in Italia — l'ultimo — l'avevo visto ancor florido e faceto; frequentò per tutto il mese di maggio il nostro laboratorio; si occupava d'anatomia patologica delle zecche ed era il più assiduo fra gli assidui. Lo avevo poi ritrovato, lo scorso anno, a Berlino, tutto immerso negli studî sul perfezionamento curativo della tubercolosi giusta il concetto opsonico; ridesto

da nuove fiducie, coll'assistenza dei più provetti discepoli, colla dovizia dei mezzi concessigli dal Governo, colle rendite della cospicua fondazione, a cui il mondo intiero aveva partecipato in suo onore per dare il più vigoroso impulso alle ricerche sulla tubercolosi, egli si riprometteva un ampio battesimo pratico all'applicazione terapeutica delle tubercoline in base ai moderni orizzonti dottrinali. Avevo anche assistito alla commoventissima scena d'una giovane donna, che buttossi con suo figlio ai piedi del *suo salvatore*: era guarita d'una grave tubercolosi cutanea. In quel periodo il Koch ripartiva il suo tempo fra il laboratorio ed i padiglioni pieni di tubercolotici d'ogni forma: sopratutto prediligeva i bambini, con cui amorevolmente conversava, lieto di vedere nelle tabelle termiche un tracciato che indicasse le *fasi risolutive;* egli però pretendeva accertarsene con ogni prova tangibile, fra cui le radioscopie fedeli e continuate.

Ma giusto allora si notava in lui qualcosa di insolito, come la paura di non giungere in tempo, come la fretta di conchiudere su un tema che per tutta la vita l'aveva tormentato. Nell'intimità poi era più taciturno, più solitario. Promise di prendere parte al Congresso di Roma del 1911, ma poi ben tosto si ricredette con una caratteristica mossa, quasi presago di forze maggiori, che glielo potessero interdire: *mi rappresenteranno i miei assistenti, perchè io sono vecchio...*

Quest'incubo della vecchiaia, questo preoccuparsi di non possedere più il fisico a servizio della grande mente si accentuò in lui fino a sentirlo, in pubblico, esprimere la soddisfazione d'essere *vissuto abbastanza,* per vedere ben avviata la lotta contro due terribili mali dell'umanità: la tubercolosi e la sifilide. In tal guisa egli si abbandonava ad un triste preludio, come se indovinasse prossima la sua fine. In aprile, infatti, vennero i primi gravi attacchi stenocardici: seguì una tregua notevole; in essa il grande Maestro mordeva a stento i freni del riposo e dei riguardi impostigli dai medici curanti: il miglioramento progredì, la prognosi s'era mantenuta gravissima in causa della natura arteriosclerotica del processo; e l'annunciato ritorno agli studî della tubercolosi era più prepotenza di passione, anzichè possibilità fisica. Riuscendogli oltremodo gravosa una vita di quiete e di risparmio del corpo fra i continui stimoli ai lavori prediletti, si decise al ricovero nel Sanatorio di Baden Baden; là improvvisamente si aggravò e morì la sera del 27 maggio.

Lo stato di servizio. — Ben così possiamo esprimerci pensando alla nuova forma di milizia da lui creata per la conquista di un ideale scientifico-umanitario, pensando alle innumerevoli battaglie di pensiero e di azione, alle brillanti vittorie, che segnano il progresso della sua luminosa carriera e costituiscono il vanto, la ragion d'essere della grande Scuola, che ormai popola il mondo.

Per poterci fare un giusto concetto dell'opera di Roberto Koch, è d'uopo intrattenerci brevemente sulle condizioni, in cui si trovava la batteriologia — se pur così poteva chiamarsi — al tempo in cui egli ne prese, per così dire, le redini per guidarla e condurla all'alto onore in cui oggi si trova. Questa indagine, insieme alle notizie sugli istinti e sulla tempra dell'uomo, insieme allo studio del momento occasionale determinante, permetterà di formarci un idoneo criterio sintetico sulla genesi, sviluppo ed entità della disciplina da lui istituita ed anche sul vero suo merito, che deve pur giudicarsi nei rapporti relativi alle difficoltà vinte, all'immane lavoro e sacrifizio a cui sempre ebbe a sobbarcarsi e sopratutto poi alla mancanza di *sentieri fatti*, avendoli egli, maestro di sè stesso, creati per la massima parte.

Il principio dell'*omne vivum ex vivo* posava ormai su basi granitiche; il nostro Spallanzani aveva destato l'interesse per quegli *animaletti, che si moltiplicano anche alla temperatura del gelo*, e Luigi Pasteur aveva già posto mano alle sue classiche ricerche rivelatrici di meraviglie nel mondo dei piccoli. Sulla sepoltura della generazione spontanea era spuntata la nuova pianta del *contagio vitale*; i più illustri personaggi della scienza e della pratica vi portarono ben tosto e suffragio e contributi d'ogni specie. Lo stesso Pasteur dimostrava il rapporto fra i varii processi fermentativi e la vita dei microorganismi: Ferdinando Cohn aveva battezzati questi ultimi come rappresentanti del regno vegetale: ne aveva anche classificate le forme in sistemi. Schröter aveva descritto lo sviluppo di zooglee variopinte su fette di patate esposte all'aria atmosferica, dimostrandone l'intima natura microorganica. In un campo più medico, Giuseppe Lister aveva trasportato i concetti del contagio vitale in traumatologia, dimostrando, che i germi viventi, nella sepsi delle ferite, rappresentavano lo stesso meccanismo che nei fenomeni putridi studiati da Pasteur. Nacque così la *medicatura listeriana*, di cui un positivo germoglio era fra l'altro già apparso nell'antica opera del nostro Magati *De rara vulnerum medicatione*.

I meravigliosi successi del metodo Lister, per l'influenza suggestiva stimolatrice d'ogni beneficio pratico tangibile, per la novità stessa della cosa, incoraggiarono alle più svariate indagini ed interpretazioni: e, col chirurgo Hueter, venne la *dottrina delle monadi*, vennero i *coccobatteri septici* di Billroth, il *microsporon septicum* di Klebs, tutti pregevoli frutti di acuto discernimento e geniale intuito, primi spiragli di luce, tentativi di orientazione scientifica in un mondo nuovo, che fino a quel tempo era rimasto immerso nel buio del pregiudizio.

Il principio del *contagio vivo* si estese ben presto anche ai morbi esotici: e del resto già il Pacini (1854) s'era espresso sulla natura microbica del colera, un concetto su cui si fermò con maggior insistenza Klob nel 1867. Come visione sintetica, dovunque risultavano sparsi i germi di una nuova èra, molti

ne sentivano il grande interesse e l'importanza: questi germi però non potevano fecondarsi in guisa da assicurarne il normale sviluppo; rimanevano in gran parte avvolti in un manto misterioso, nella schiavitù d'una critica, i cui aculei riusciva impossibile deviare colle conoscenze d'allora: molto si poteva credere, poco dimostrare: mancavano le chiavi per risolvere tanti enigmi. E queste chiavi furono date da Roberto Koch: il còmpito eragli reso proprio dalle sue mirabili doti d'intuito sicuro e geniale, dall'instancabile costanza, dalla ferrea volontà, con cui temprava ogni istinto ed attitudine, tutto sfidando, pur di riuscire agli scopi che s'era prefissi.

La prima giovinezza del Koch trascorre senza notevoli episodi fuor del comune; compie i primi studi in Clausthal, la vecchia e montuosa città della Selva Ercinia, poi passa all'Università di Gottinga, dove si laurea in medicina e subito va a sistemarsi come medico pratico a Langenhagen (Annover). Dopo qualche tempo trova migliori condizioni d'esercizio a Rakwitz nella Posnania e vi si trasferisce. Fin qui — ed aveva poco meno di trent'anni — nulla si delinea in lui che rilevi propositi d'abbandono della carriera pratica, a cui attendea con molto amore: il ricordo e l'affettuoso interesse pei « *suoi ammalati* » perdurarono anzi per tutta la sua vita, nota simpatica in quel carattere, che, a tutta prima, appariva severo e duro.

Ma vediamo, come il modesto esercente di Rakwitz abbia spiccato il volo verso le supreme vette della scienza e della gloria. Anche qui, secondo una legge comune dei fenomeni reattivi morali e fisici, fu uno stimolo esterno che, in condizioni favorevoli, agì su una superficie sensibile. La superficie sensibile era il carattere di Koch, anima di osservatore pronto ed acuto, anima recettiva ed irrequieta ad ogni soffio di modernità. Fra l'altre cose, egli sebbene medico pratico, seguiva con vivissimo interesse tutto il movimento rivelatore di quel curioso mondo, che appartiene agli infinitamente piccoli.

Lo stimolo esterno era riposto in taluni dettagli del periodo epico allora percorso dalla Germania. La guerra del 70 col suo strepito, col profondo riverbero sulla vita di quel popolo che godeva d'un colpo il frutto d'una preparazione lenta e tenace, era pur stata causa di dolorosi guai a molti dei suoi figli. Schiere di eroi languivano negli ospedali, vittime della sepsi traumatica e sembrava assai strano il così diverso esito della casistica malgrado l'apparente unicità della causa: dall'ascesso benigno all'erisipela, dalla piemia al tetano ed alle forme cancrenose ecc. ecc. era una sequela di tipi clinici, che stupivano i più provetti chirurghi. In tutta questa variabile fenomenologia il geniale intuito del Koch già ravvisava l'intervento di fattori specifici diversi, che i metodi del tempo non erano in grado di rintracciare. Egli sentiva la forza di rivelare questi metodi, ne sentiva lo specialissimo stimolo e l'impegno a cui, per la dignità della causa, collegavasi un principio nobile

e patriottico. Ma per corrispondere al suo desiderio, occorreva anche *l'occasione favorevole,* giacchè il gravoso servizio medico, a cui era tenuto, gli era di soverchio peso ed egli non aveva più tempo da dedicare ad altro.

Ben presto però venne anche questa condizione favorevole, e fu il posto ch'egli vinse di medico distrettuale a Wollstein. Il novello ufficio gli dava largo margine di interessarsi e perfezionarsi nel campo igienico ed egli, allora trentenne, pose la base di tutto il suo futuro sviluppo intellettuale.

I primi studi fecondi. — Il Koch prese appunto le mosse dalle infezioni delle ferite, in cui la chirurgia d'allora trovava tanti enigmi. Egli incominciò colle esperienze sugli animali, a cui inoculava materie putride; sistematicamente procedendo, trovò che le varie forme cliniche erano in stretto rapporto con le forme microorganiche; trapiantando i singoli microorganismi da animale ad animale si potevano con sicura costanza, con tipica regolarità, produrre i medesimi quadri morbosi. Era la prima prova sicura della corrispondenza fra talune specie batteriche e malattie specifiche inoculabili. Il Koch ne fece molti esempi, circondandosi dal più stretto rigore e scrisse la prima sua memoria « Ricerche sull'etiologia delle infezioni traumatiche, Lipsia, 1878 », che segnò una pietra migliare importantissima nello studio delle malattie infettive. Con quel piccolo opuscolo il modesto sanitario di Wollstein si pose d'un colpo fra gli uomini di scienza; tutti i competenti se ne interessarono con trasporto e con ammirazione. Quello scritto oltre che un contributo scientifico è un programma ben definito: esso può anche oggi consultarsi come un classico schema pel riconoscimento di specificità nelle malattie microbiche: vi spicca poi il carattere forte e deciso, come di chi muove securo alla conquista di una nuova terra, della quale già in lontananza vede nette le grandi linee: non gli occorre che di avvicinarsi, studiarne i dettagli ed i particolari secondari.

Il secondo passo. — Da tempo infinito s'era constatato, che il sangue d'animali morti di carbonchio contiene elementi bastonciniformi, e fin dal primo giorno di questa scoperta si era discusso sul rapporto che potessero avere questi elementi colla malattia: la controversia, se erano o non erano forme vive, datava ormai da due secoli, nè i più accorti osservatori, fra cui Pollender, Rayer, Davaine, ecc. avevano potuto trovar mezzo di convincersi e convincere che quelli rappresentavano la causa specifica dell'infezione. Vi si accinse Koch.

« Se queste forme sono vitali », diss'egli « devono in qualche modo dar prova della loro vita, col crescere, col moltiplicarsi, col modificarsi nella loro struttura giusta un procedimento ciclico ».

Una traccia di sangue ricco di simili bastoncini, portata in brodo alla temperatura di 37°, diede luogo allo sviluppo di lunghi fili... Dunque erano

organismi vivi. Lo studio paziente, metodico dei fenomeni a cui andavano soggetti quei fili, permise poi al Koch di porre in rilievo fatti nuovi ed interessantissimi sulle leggi che regolavano queste minime vite. Quei fili crescevano fino ad un certo limite e poi vi apparivano punti chiari rifrangenti la luce. Man mano poi essi cadevano in isfacelo ed i nuovi corpuscoli si depositavano in fondo. « Qui deve trattarsi di una fruttificazione » disse Koch: infatti, messi in altro brodo, rigeneravano i filamenti; trasportati nel sottocutaneo di topi e di conigli, li facevano ammalare e morire di carbonchio tipico, colla ricomparsa dei bastoncini nel sangue, proprio come al punto di partenza dello studio.

Questi esiti d'un sistema sperimentale ordinato ed esatto, questi responsi di indagini, che il Koch ripeteva numerosissime volte per togliere ogni scrupolo d'errore probabile, tracciarono il primo sicuro sentiero alla batteriologia: *brevi i corollari, ma infinite, pazientissime e precise le ricerche su cui venivano a basarsi.*

I nuovi fatti messi in luce erano troppo importanti, per tenerli ristretti nel *fisicato* di Wollstein: oltre che un felice esito di ricerche ben condotte, quei fatti esprimevano anche un alto interesse di principio scientifico: il Koch subito lo intuì e si recò in varie città per dimostrare i suoi reperti, desideroso che tutti si convincessero e toccassero con mano; e ben presto gli uomini di scienza di quell'epoca videro i miracoli dei brodi carbonchiosi e dei topi bianchi infetti, videro le grandi nuove meraviglie dei piccoli e compresero le vie inattese che si aprivano feconde alla dottrina ed alla pratica.

Le ricerche sulle infezioni delle ferite e sul carbonchio ematico oltre che svelare importantissime verità, segnavano anche nuovi orientamenti e nuovi indirizzi nello studio delle malattie dell'uomo e degli animali. Sarebbero perciò da sole bastate ad assicurare al Koch una fama di prim'ordine fra gli uomini di scienza. Ebbene qui non si trattava che dei primi passi; erano le *manovre d'allenamento* di questo gigante del pensiero e dell'azione.

All'Ufficio imperiale di Sanità. — Il genio e le specialissime attitudini di Roberto Koch vennero ben presto conosciute da Struck allora direttore dell'Ufficio imperiale di Sanità; egli sentiva il grande vantaggio di averlo vicino e creò subito una sezione microbiologica a completamento dei laboratori d'igiene. Una specie di soffitta con un abbaino, poca luce, poco spazio, poca suppellettile furono il primo regno di colui, che doveva poi diventare il principe dei batteriologi. Ma Koch non si scoraggiò per simili strettezze, nè s'avvilì al confronto stridente fra la sua sede e le vere reggie costituite dai vicini laboratorî, ricchi d'ogni mezzo più moderno e d'ogni comodità.

Ben si può dire, che quel bugigattolo fu la culla della batteriologia. La notizia dei sorprendenti studi che vi si compivano attirò giovani volenterosi.

Löffler e Gaffky furono i primi discepoli: ora sono a lor volta grandi maestri. Il Koch si compiaceva spesso ai ricordi gloriosi di quell'età dell'oro: fu un periodo d'attività febbrile tutta intesa a porre le basi come d'una nuova forma di religione. Volavano le ore ed i giorni: taluni dettagli ch'oggi passano come inezie di tecnica allora costavano indagini laboriosissime di precisazione e di perfezionamento. In compenso però erano anche graditi i frutti e si rivelavano continue meraviglie nuove: per qualche tempo fece le spese generali la coltura in patata del b. prodigioso: *il miracolo della spiegazione del miracolo*: i bellissimi colori che si ottenevano con questo ed altri cromogeni eran molto adatti per destare il fascino dei microbi e delle interessantissime loro proprietà biologiche. Ma il Maestro coi due discepoli prediletti si lasciavano ben poco distrarre dall'eleganza di questa pagina di storia naturale. Essi lavoravano di conserva completandosi con inesauribile tenacia, per conseguire uno scopo ben più elevato e più utile all'umanità. E per simile conquista vennero anzitutto esercitate in ogni senso e poi perfezionate le armi, di cui il Koch s'era già servito in Wollstein. Nei vari campi della meccanica, dell'ottica, dell'istologia e chimica si andavano pertanto raccogliendo gli elementi sostanziali per creare il nuovo indirizzo, per costituire alla nuova scienza la sua base tecnica individualizzata. E così venne il metodo per la ricerca del materiale fresco in goccia pendente, quello della colorazione dei preparati a striscio e delle sezioni, la fotografia dei microrganismi, il giusto impiego del « mare di luce », per porre in rilievo al microscopio talune caratteristiche morfologiche — il primo passo verso quell'apparecchio rischiaratore, che valse all'Abbe un monumento immortale — ecc.

La gelatina. — Via via il Koch andava attuando il suo programma con ordine e sicurezza ed era venuta la volta dell'isolamento dei germi. Egli fin dal primo colpo d'occhio aveva compreso che il rigore e l'avvenire della batteriologia poggiavano sulla tecnica di ottenere colture pure con garanzia ed attendibilità: il problema pareva così arduo; egli lo risolse con un semplicissimo stratagemma: ai brodi e mezzi fluidi sostituì i terreni gelatinosi che a piacere possono rendersi liquidi o solidi. Emulsionato il materiale ad una temperatura compatibile colla vita dei germi e colla liquefazione della gelatina, faceva poi congelare quest'ultima per mantenerla questa volta ad una temperatura compatibile colla conservazione sua allo stato solido, oltrechè colla attività vitale dei microrganismi. E allora vide, che questi ultimi si sviluppavano a colonie isolate, da cui era possibile togliere le singole specie libere da ogni elemento eterogeneo. Diceva Claude Bernard che si sarebbe dovuto innalzare un monumento alla rana, tanti erano i servigi resi da essa alla fisiologia: con non minor diritto si potrebbe dire altrettanto della gelatinapei servigi resi e che sempre renderà alla batteriologia. La vigi-

lanza igienica sull'aria, sull'acqua e su molti alimenti, la diagnosi di varie malattie dell'uomo e degli animali, molte indagini epidemiologiche, il servizio di ricognizione ed isolamento dei portatori di tifo e di colera, la messa in opera dei relativi congegni profilattici intesi a segregare i focolai di contagio non potrebbero effettuarsi in misura positiva, senza i mezzi tecnici, che ne garantiscano l'attendibilità. E fra questi mezzi la gelatina deve porsi in prima linea. Essa è parte essenzialissima del corredo batteriologico: non si tratta quindi soltanto di una scoperta, che ricolma una lacuna e risponde ad un bisogno circoscritto, ma bensì di una chiave maestra, che aprì ed apre l'adito ad infinite altre scoperte, concedendo la realizzazione quotidiana di innumerevoli benefizi all'individuo ed alla società: trattasi di un trovato, che ha quel valore orientativo, che in altri campi hanno la bussola, il termometro, il barometro, ecc.

Dopo la gelatina, venne l'*agar*, altro notevolissimo passo nella scelta dei terreni culturali isolanti. L'agar concilia i vantaggi della gelatina colla esigenza che molti germi hanno di una temperatura un po' elevata per potersi sviluppare.

Il corredo venne poi arricchendosi e perfezionandosi ogni giorno più coll'adozione del siero di sangue, dei brodi alcalini, dei vari infusi propizi alle sorti di singoli microorganismi, ad ancora colle miscele composte, coll'aggiunta ai vari terreni di sostanze favoreggiatrici, come la glicerina, lo zucchero, ecc.

Colle innumerevoli ricerche intorno alle condizioni di sviluppo saprofitico dei microbi s'era fatta sentire la necessità di passar subito ad un altro punto del programma kochiano, quello dell'antisepsi: e seguirono così gli studi sui disinfettanti fisici e chimici, sull'efficacia comparativa delle varie sostanze allora in uso e del calore secco ed umido, un campo, in cui il nostro Spallanzani e — nell'industria — Appert avevano già lasciate traccie magistrali. Ogni soluzione teorica d'un problema aveva qui un corollario e ad ogni corollario corrispondeva lo studio esatto per applicarlo in pratica. Oggi è dovunque una abbondanza di apparecchi, vere batterie di stufe d'ogni dimensione e forma, sistemi fissi e dislocabili, utensili meccanici per getti ed irrorazioni antisettiche, impianti d'ogni genere, presidî completi suscettibili di vere mobilitazioni per battaglie altamente civili ed umanitarie. Ebbene vedendo tutta questa congerie di sistemi perfezionati, oggi che il supremo duce è scomparso, il pensiero corre più che mai alla prima angusta officina, dove quei tre instancabili artefici stabilivano i primi saggi, il punto di partenza della provvida rivoluzione.

Lo studio metodico dei singoli morbi infettivi. — Fin qui noi abbiamo in complesso assistito alla preparazione d'un fabbisogno, alla provvista d'un armamentario completo: ma in quella nuova forma d'arsenale, dove il riposo

era meditazione per un'opera più febbrile, non poteva bastare il mettersi sul piede di guerra: ora doveva passarsi alla guerra; i piccoli ma temibili nemici dell'uomo e degli animali dovevano scovarsi, studiarsi nei loro lati deboli e poi distruggersi. Cominciò così il classico periodo, in cui i più comuni morbi infettivi furono con esatto criterio rivelati nel loro nesso etiologico.

Tale periodo s'inaugurò col famoso trinomio riassumente il diritto all'asserto, che un dato microrganismo è causa di una determinata malattia: *Trovarlo in tutti i casi della stessa malattia, ottenerlo in coltura pura dall'organismo infetto, riprodurre la malattia col mezzo delle colture pure.* La parola d'ordine corse per tutto il mondo e le si diede anche troppa importanza; non poche malattie infatti si segnalarono in prosieguo, i cui germi non erano coltivabili, ed il rapporto di specificità si dedusse, per detti germi, da altri criteri non meno significativi di quelli ricuperabili dalla coltura pura Ma se la formula pecca, non pecca certo per difetto di rigore e Roberto Koch, il quale cominciava a sentirsi responsabile d'una scuola, che andava man mano costituendosi ed irradiando un prestigio di verità, doveva pur tagliar corto colle incertezze e colle pretese abusive, di cui si sono avuti mille esempi: quindi l'opportunità di canoni metodici e severi.

La prima malattia microbica studiata a fondo fu il carbonchio ematico. In questa scelta influì, oltrechè il precedente di Wollstein. anche l'interesse destato dalle vedute di Pasteur sul modo in cui gli animali potevano infettarsi e sul meccanismo indiretto di contagio che rappresentavano i lombrici. Era già corso dovunque il grido d'allarme contro i *campi maledetti* e la notizia della possibilità di attenuare il germe dell'antrace e di ridurlo a vaccino utilizzabile in pratica. Su tutto ciò si accese il dibattito fra la scuola francese e la tedesca ed il dibattito porse nuovo agio alle più minuziose ricerche sulle proprietà del germe in parola, un còmpito che il Koch esaurì in modo veramente classico: qui egli non solo si riaffermò ricercatore esatto e geniale, ma stabilì quasi un metodo schematico di studio per tutte le altre malattie batteriche: seguendo questo metodo ed opportunamente modificandolo nei dettagli, si dovevano scoprire ed isolare gli agenti delle altre infezioni e dedurre i capisaldi utili per combatterle con criterio scientifico positivo.

E così, seguendo la traccia del Maestro, Gaffky studiò con successo la febbre tifoide, Löffler la difterite, e cominciò quel provvido movimento che fruttò poi man mano la consegna al mondo scientifico dei più terribili agenti patogeni con immenso immediato benefizio per la diagnosi.

Un ricordo speciale merita il lavoro che condusse alla scoperta ed isolamento del bacillo tubercolare.

« *Vestes, quas phthisici gestavere saepe visae sunt, post biennium, attulisse contagionem; quinimo tales etiamnun fiunt et camerae et lectuli et tabula, ubi phthisici periere...* », così Fracastoro nel XVI secolo.

Visioni sicure sulla contagiosità della tubercolosi ebbero Lancisi e Morgagni, ed il concetto del pericolo si diffuse al punto da giustificare pubblici provvedimenti, fra cui famose furono le leggi adottate dal reame di Napoli. Per trovare però prove sperimentali dimostrative a tal riguardo bisogna giungere fino a Villemin (1865): ma le esperienze di Villemin, ripetute in vari paesi, non dovunque trovarono conferma e molto esplicite furono le parole di Bizzozzero, che, riepilogando il suo concetto, a proposito delle ricerche di Verga e Biffi, all'Istituto Lombardo di scienze e lettere, disse « . . . *la tubercolosi può essere prodotta, ma non lo è sempre nè necessariamente da un virus* » (1870). Erano gli ultimi autorevoli dubbi. Due anni più tardi vengono le classiche esperienze di Armanni. Egli inocula la cornea con *tracce* di materia caseosa presa con tutto il rigore da ghiandole chiuse e vede la tubercolosi passare all'iride e poi man mano generalizzarsi.

Conheim, Salomonsen ed altri confermano amplificando i risultati dell'Armanni e arriviamo così allo scorcio del 1880, anno in cui Roberto Koch sente potentissimo il fascino del grande enigma « *che cosa si trasporta di così attivo sulla punta di uno spillo, che, intriso di sostanza tubercolare, basta per disseminare la morte?* ». Ed egli cominciò lo studio sistematico, rigoroso, minuto, indagando in tutti gli indirizzi, utilizzando (segreto della riuscita) animali uccisi dopo non più d'un mese dall'infezione. Tempo, fatica, pazienza enormi! Chi s'è trovato alle prese con ricerche sulla coltivabilità del bacillo tubercolare, deve ammettere trattarsi qui d'uno dei più difficili còmpiti della tecnica batteriologica. Anche oggidì, con tutti i perfezionamenti metodici che ci assistono, con l'agevolezza delle moderne risorse, ci esponiamo ancora ad insuccessi ed a sorprese. Si pensi dunque contro qual forza d'attrito doveva in quel tempo combattere il Koch: ma la sua fede e il proposito di non sentirsi mai stanco trionfarono infine ed il 24 marzo 1882 egli presentava alla Società fisiologica di Berlino le prime colture di tubercolosi in siero di sangue.

La scoperta fu grande, ma fu anche grande la semplicità con cui fu annunziata.

Le vittorie sul colera asiatico. — Isolato il germe della tubercolosi, Koch si apprestava a sfruttarne le conoscenze nell'interesse della profilassi e della cura: ma i pericoli dell'invasione colerica in Europa gli fecero mutare proposito. Gli occhi e le speranze di tutti si rivolsero a lui allora salito a fama mondiale. Ed egli a queste speranze corrispose in maniera brillante. Uno dei punti di maggior minaccia era l'Egitto: là egli si reca a capo della Commissione tedesca. Al suo arrivo il colera cessa; egli corre ad aggredirlo nell'India. È proprio il caso del *veni vidi vici*. In breve tempo Koch s'orienta sull'intiero meccanismo epidemiologico, scopre il vibrione specifico, lo coltiva,

lo isola anche da stagni inquinati, lo descrive in tutti i caratteri, lo differenzia da taluni dei più comuni colera-simili e, poco dopo, i trapianti di *comma-bacillo* giravano nei principali laboratorii, nuovi nemici fatti prigionieri da quello stratega sapiente, oggetto ovunque di viva curiosità.

Lo studio sulla biologia di questo germe condusse ad una chiara comprensione sul suo modo di diffondersi e fece dettare le norme fondamentali di lotta. Allora dominava la scuola Pettenkofferiana e ne sorsero vivi contrasti. Non potendo il metodo batteriologico, per rigoroso che fosse, colpire tutti i dettagli dello sviluppo epidemico, dovendo l'illustrazione scientifica limitarsi ad episodii culminanti, ne seguì che la dialettica invase il campo, onde una sequela di punti oscuri artificiosi, da cui l'empirismo prendeva coraggio e pretesa. La vittoria completa non tardò peraltro a sorridere e vi contribuì in sommo grado la non piccola casistica di infezioni di laboratorio subìte anche da varì miscredenti, alcuni dei quali rischiarono di morire.

Il nuovo indirizzo era segnato coi suoi importantissimi capisaldi: il portatore, il moltiplicatore, il distributore del colera è il coleroso; tutto dipende dal conoscere presto i primi casi, isolarli e renderli inoffensivi. E Koch fornì all'uopo i metodi adatti.

E questi metodi oggi perfezionati anche più dai suoi discepoli, resi solleciti in modo da potersi risolvere ogni dubbio dall'oggi al domani, completati dalle meraviglie della sierodiagnosi, rappresentano il cardine sicuro del movimento di difesa contro il più grave dei morbi esotici. Ne seguì una provvida rivoluzione: immensi furono i beneficî pel commercio e per le industrie: i granai furono salvi dalle fiamme, cessò il *malocchio* delle mercanzie; i cordoni sanitarî, i suffumigi, le quarantene draconiane acquistarono press'a poco un interesse storico e tutto ciò avvenne col benchè minimo pericolo.

L'indirizzo felicemente e vantaggiosamente battuto nella lotta contro il colera formò poi la falsariga per le campagne contro tutte le altre malattie infettive: per tutte si tratta in fondo di badare ai portatori di germi, invigilare alla loro segregazione ed all'estinzione dei focolai.

La tubercolina. — Fra i tanti problemi propostisi dal Koch nei lavori sulla tubercolosi predominò quello di *influenzare i tessuti in guisa da renderli inadatti alla vita del germe specifico.* Si tratta di immunizzare l'organismo contro un male di cui esso già soffre: ma è tanto lungo il corso di questo male da potersi ammettere l'arrivo in tempo utile per conferire ai tessuti una resistenza che li salvaguardi dal progresso infettivo. A titolo di confronto può ricordarsi la cura antirabbica, la quale si esercita precisamente speculando sulla lentezza con cui progredisce l'infezione inoculata col morso idrofobo e preparando a grandi passi una refrattarietà organica verso un processo che già si è insediato e trovasi al periodo incubatorio. Dopo tentativi

infiniti, scaturì un raggio di luce colla scoperta della tubercolina. Koch l'annunciò al X Congresso internazionale di medicina ed affermò *non senza riserve* che, col suo aiuto, focolai latenti di tisi non soltanto potevano svelarsi, ma si potevano beneficamente influenzare, fino ad ottenere, in certi casi, garanzie di guarigione. Tutto il mondo si commosse a questa notizia e l'entusiasmo si accrebbe quando Koch pubblicò in disteso i protocolli riferentisi al suo studio, da cui risultava potersi la tubercolina preparare con relativa facilità dalle colture del germe in brodo glicerinato. Anche la circostanza dei fenomeni reattivi, locali e generali, specifici tutti, dava credito alle speranze concepite, tanto più che, nei casi di *lupus*, la reazione poteva seguirsi coll'occhio: era come una *sferzata potente* ai tessuti per espellere e circoscrivere il punto infetto.

Fiumi di medici e di tisici si versarono a Berlino: la tubercolina andò a ruba; si vuole che per far fronte alle richieste, molto superiori alla produzione, qualche speculatore abbia messo in vendita anche della birra sterilizzata (meno male che era almeno sterilizzata!); i più autorevoli personaggi della medicina e della politica aderirono a quell'imponente risveglio di fiducia e si proclamò che la tubercolosi doveva in breve tempo ridursi al silenzio. Spropositatissime pretese. Ogni sorta di forme, anche fra le più disperate, furono credute trattabili; ogni tisico pretendeva guarire con poche iniezioni della miracolosa linfa, anche se si fosse trovato *in articulo mortis*. Il seguito si conosce: è un fenomeno di psicologia delle folle: quando, salite ad un estremo di fanatismo, si sentono sminuire il sostegno della loro fede, interviene il panico, il fanatismo si converte in miscredenza, e si passa dall'*osanna* al *crucifige*.

Ma Roberto Koch non cadde per questo cattivo gesto di *pollice verso:* il tempo mitiga e ristabilisce l'equilibrio del giusto e del vero. Ondata avanti, ondata indietro, poco per volta si ottenne la sicura risultante dei fatti e si vide che le promesse della tubercolina furono in fondo mantenute. Infinite autopsie di bovini, che avevan reagito alla linfa Koch dimostrarono la rettitudine dell'asserto che *questa è un prezioso mezzo diagnostico per la tubercolosi degli armenti*. Tutto il mondo medico la riconosce ormai pure *preziosa nella diagnosi della tubercolosi dell'uomo*. Come mezzo curativo i più grandi specialisti, che non si fecero accecare nè da eccessi di fede, nè da colmi di sfiducia, non l'abbandonarono mai e da noi il Baccelli, con serena critica, sfrondando dalle esagerazioni, in pro ed in contro, stabilì subito esattamente il valore della tubercolina ed indicò i casi in cui essa può applicarsi con indiscutibile vantaggio: altrettanto fece il Campana, il quale, con talune circospezioni, ottenne dalla linfa Koch sicuri benefizi nei tubercoli cutanei. Eppoi nessuna energia, nessun serio trovato può perdersi nel tempo e nello spazio ed ogni sforzo umano s'attende pur qualcosa dal progresso e dal contributo di altre forze confluenti. Koch stesso trovò una nuova tubercolina, la tub. TR, che risparmia ai tessuti ogni effetto necrotico; inoltre oggi, posto sull'indirizzo

della vaccinoterapia Wright, l'uso delle tubercoline risorge più che mai fecondo di bene: Stricker, Petruscky, Götsch, Wolfsohn, Dönitz, Cornet, per citare i principali sperimentatori, ebbero casistiche davvero eccellenti, nè l'ultima parola è ancor detta in materia di progresso... E questo si chiama il *fallimento della tubercolina:* fallimento non di promesse, che il grande Maestro non aveva mai fatte, bensì fallimento di strane pretese, poichè si pensò che il nome di Koch dovesse venir meno senza miracoli di *surge et deambula!*

Peste bovina ed umana, febbre del Texas, malaria e dissenteria costituiscono un gruppo di malattie al cui studio il Koch portò pure contributi magistrali, quantunque non vi abbia fatto scoperte dell'importanza di quelle finora passate in rassegna.

Nella peste bovina, vera peste dell'industria armentizia nell'Africa del Sud, con gravi e continue minaccie d'importazione in Europa, egli ebbe in breve tempo un successo strepitoso col sistema dell'immunità conferita a mezzo degl'innesti di bile e Kohlstocks ottenne i medesimi successi in vari punti dell'Africa.

Non appena la peste bubonica si svegliò dal suo letargo d'interesse storico per diventare una minaccia europea, vediamo il Koch perseguitarla nell'India colla stessa giovanile energia con cui aveva perseguitato il colera: egli si mette a capo della Commissione tedesca, poi si fissa a Bombay con Gaffky e dopo raccolta immensa mèsse di dati e di materiale sul terreno epidemico, torna a Berlino, dove, sotto la sua direzione, Pfeiffer e Kolle portarono i meravigliosi contributi che tutti sanno.

Nella febbre del Texas emerge fra l'altro l'importante contributo sul veicolo infettivo costituito dalle zecche. L'idea era già stata sostenuta dallo Smith; questi però non potè liberarla dai facili dubbi. Il Koch trasportò le uova di zecche infette in località libere dalla malattia e fece le esperienze con le giovani zecche sviluppatesi da queste uova: in tal modo provò rigorosamente, che l'infezione è trasmessa dalla madre alla prole.

Un cenno speciale merita la malaria sia per l'interesse enorme che vi ha l'Italia sia anche perchè i rapporti del Koch coi nostri scienziati non furono sempre favorevoli.

Un osservatore appassionato come Roberto Koch non potè vivere a lungo al tropico senza interessarsi della febbre palustre, che è la più grave malattia di quelle regioni; ed infatti colla solita ferrea volontà egli si portò allo studio ed era anche riuscito ad orientarsi rapidamente e profondamente su tutto il complesso problema.

Il campo era già gloriosamente mietuto: nei riguardi clinici Guido Baccelli aveva fatto i suoi memorabili studî; in particolare egli aveva già ottenuto quei brillanti risultati della terapia endovenosa, innanzi a cui lo stesso Koch nella Clinica romana ebbe a maravigliarsi come innanzi a risurrezione

di morti. Nei riguardi parassitologici si possedevano i classici lavori di Laveran, Golgi, Marchiafava, Celli, Bignami e Bastianelli, per citare i più noti. Rimaneva a sciogliersi il grave enigma sulla via battuta dal contagio: qui il Koch non aveva mai condiviso l'idea predominante, che giustificò per secoli il nome di *mala aria*. Molti anni addietro anzi egli s'era espresso con una certa recisione paragonando la malaria alla coccidiosi del coniglio (vedi i lavori di Pfeiffer sulla coccidiosi).

Chiunque lo intervistò nel 1897 al ritorno dal suo viaggio dall'Africa, dovette riconoscere con qual forza di convinzione egli discorreva delle *zanzare trasmettitrici:* allora egli pensava — e lo scrisse — che le zanzare facessero per la malaria ciò che facevano le zecche per la febbre del Texas, cioè che potesse aver luogo il passaggio infettivo attraverso le uova. Ma di poi non insistette più su questa circostanza. Ben presto si seppe che il Ross, sui dettami del Manson, aveva già sostanzialmente risolto il problema con ricerche fatte per la massima parte sulla malaria degli uccelli; ma restavano vari dubbi da chiarire nei riguardi dell'uomo; e qui in Italia si trovarono, nel 1898, impegnati sullo stesso indirizzo di precisazione in rapporto alla malaria umana il Koch ed i nostri osservatori. Fu un momento delicato e scabroso: ad ogni modo chi conobbe la vivissima passione del grande Maestro per tutto ciò che riferivasi ai microorganismi generatori di mali, non potè avanzare il minimo dubbio, che egli qui fosse spinto da mire di concorrenza o da motivi men che scientifici ed elevati.

Sullo scorcio del 1898, aveva, sul nuovo indirizzo, fatto qualche passo, ma egli desiderò assicurarsi meglio dei criteri raccolti e, non resistendo menomamente agli eventi, fece ritorno a Berlino, dove era atteso con sollecitudine. Potè riprendere gli studi nell'aprile 1899, anno in cui si stabilì nel Grossetano. Frattanto qui in Italia s'eran condotte innanzi le note esaurienti ricerche di Grassi, Bignami e Bastianelli, mercè cui le scoperte sul ciclo esogeno del parassita malarico umano vennero colmate nelle loro lacune e si resero definitive.

Del resto giudicando con obbiettività sintetica, ed elevandoci abbastanza in alto per perdere di vista ogni increscioso particolare, noi dobbiamo riconoscere che, anche nella malaria, l'opera del Koch è assai pregevole: contribuisce allo studio della triplice morfologia del parassita nei tre tipi febbrili; studia magistralmente la malaria dell'infanzia; stabilisce la profilassi a base di guarigione radicale (nei suoi scritti mi chiama partecipe della priorità in questo indirizzo riferendosi alle mie prove di *bonifica umana* fatte in Grosseto; ma in realtà io allora diedi soltanto contorno e base sperimentale ad un principio, che già era scaturito indiscutibile dai suoi classici rilievi); studia a fondo l'azione ematurica del chinino; estende ed illustra in modo esauriente il ciclo del proteosoma nelle zanzare... Chi fa tutto ciò e spende tutto il suo zelo, tutta la sua autorità a pro' d'una dottrina che, in fondo, è anima della nostra legislazione antimalarica, merita devota riconoscenza; se anche

non pervenne a scoperte brillanti, nel senso di svelare inaspettatamente dei misteri, pure, per la mole del lavoro fatto, per lo stimolo risolutivo che portò in tutta la grave questione, merita di essere messo in rango tra i più benemeriti malariologi.

Tubercolosi umana e tubercolosi bovina. — Siamo al 1900; il viaggio per lo studio delle malattie tropicali è stato lungo e pieno di disagi e Koch prima di ritornare agli strapazzi dell'Africa si riposa per ripigliar lena e rifornirsi d'energia: il suo riposo consiste nello studio delle sorgenti d'infezione tubercolare dell'uomo. Minuziose inchieste gli dimostrarono che la frequenza con cui latte e burro del commercio contenenti germi attivi non corrispondeva a quella delle lesioni primitive dell'intestino; inoltre l'andamento epidemiologico nella tisi umana non copre per nulla quello della tisi bovina; ancora: i germi specifici delle due tubercolosi presentansi differentemente, sia dal lato culturale, come da quello morfologico e biologico.

Questi fatti persuasero il Koch a ritener distinte le due infezioni e, per dimostrarlo con criterio positivo, fece le celebri esperienze con Schütz, in cui si provò che il virus umano non attecchisce nei bovini; da ricerche collaterali in vario indirizzo il Koch si convinse della tesi reciproca, ossia che il virus bovino non attecchisce nell'uomo e al Congresso di Londra del 1901 fece la celebre comunicazione sull'*inesistenza del pericolo bovino*, avvenimento che fece esplodere uno dei più gravi dibattiti in tutto il mondo.

Sono ormai nove anni che ferve la critica sperimentale ed i fatti raccolti sono in sostanza favorevoli al concetto di Koch e, se anche non può mantenersi il primo assolutismo con cui egli l'annunciava, il certo è che *l'infezione tubercolare dell'uomo batte una via maestra che è rappresentata dal tisico e dai suoi rifiuti.*

Anche in Italia colle ricerche di Jatta e Cosco fatte nei nostri laboratorî e poi con uno studio estesissimo, di cui da molti anni mi occupo e che sarà a suo tempo reso pubblico nei numerosi dettagli, risulta sempre più certa l'attendibilità del suesposto corollario nei rapporti igienici.

Con quest'applicazione quasi *sportiva* ad uno dei più gravi problemi che possono interessare il mondo, Roberto Koch si era rimesso dalle gravi fatiche dell'Africa; quindi poteva ritornarvi a proseguire gli studi prediletti ed intraprenderne dei nuovi. E noi lo vediamo impegnato nelle ricerche sulle gravi malattie del bestiame e poi in quelle sulla malattia del sonno, lo vediamo nei paesi più barbari ed inospitali stabilire dei veri accampamenti d'infermi che egli cura con metodo rigoroso, portando pregevoli contributi alla terapia di questo nuovo morbo: e di giorno è l'anima irrequieta instancabile che mette in moto un intiero esercito fra indigeni e discepoli attratti dal suo fascino; e di notte veglia alla caccia dei coccodrilli, in cui ha scoperto un

anello di congiunzione coi tripanosomi della malattia del sonno. I più curiosi aneddoti; le più strane avventure. Se avesse scritto la parte profana dei suoi interessantissimi viaggi, il suo romanzo sarebbe andato a ruba. *Egli scrisse il contributo scientifico semplice e severo.*

E così un'ultima tregua ed un ultimo ritorno alla *nera sfinge,* di cui i tedeschi raccontano la stessa leggenda che della fontana di Trevi: *chi una volta vi ha bevuto, vi si sente per sempre trascinato da una forza magica.* Ma la forza magica qui era la sete di verità scientifica, il bisogno imperioso di scoprire sempre nuove pagine e di leggere in quei misteri, che avevan su di lui tanta potenza d'attrazione.

Sull'ultima fase già c'intrattenemmo. Egli era ormai libero d'impicci amministrativi, di cui tanto si torturava; il suo Governo, per gratitudine, gli aveva concesso la *giubilazione ad honorem;* disponeva di parecchi laboratori nel più moderno assetto; contava sull'assistenza fedele dei migliori discepoli e sui mezzi più pronti e più cospicui... Qual contrasto col ricordo di altri tempi!

Egli spera ancor sfruttare quella quiete e quell'abbondanza a beneficio della tubercolosi, che, malgrado tante parentesi, aveva formato il sogno di tutta la sua vita: ma questa volta cade sulla breccia!

***

Per mantenere questo mio scritto nei limiti di un profilo sommario dovetti porre in rilievo i soli grandi frutti della prodigiosa attività di Roberto Koch, restringendoli ancora a semplici accenni. Se volessimo amplificare giusta il merito e diffonderci sui numerosissimi contributi di second'ordine, benchè sempre importanti, non ci basterebbero parecchi volumi. Studii sul tifo, studii sulla dissenteria amebica, studii sulle oftalmie contagiose, determinazioni precise sui sistemi per garantire le acque potabili da inquinamenti; e questi sono temi in cui egli ebbe risultati salienti e fecondi di pratici vantaggi; che se poi si vuol tener conto anche dei temi che imprese a trattare senza successi degni di nota, per le gravi difficoltà non sormontabili colle attuali conoscenze scientifiche, dobbiamo conchiudere che tutta la sua vita fu un raro esempio di sacrificio e di benefica agitazione per una causa umanitaria.

Sicchè ben a proposito i suoi discepoli rivolsero a Lui, riconoscenti, le memorabili frasi con le quali Goethe caratterizza le anime insaziabilmente tormentate nel tempo e nello spazio dalla conquista di un alto ideale:

« Weite Welt und breites Leben
Langer Jahre redlich Streben
Stets geforscht und stets gegründet,
Nie geschlossen, oft geründet ».

E questa dedica porta le firme delle più grandi illustrazioni mediche del tempo; vi figurano i sommi batteriologi ed igienisti moderni. Basta fare i nomi di Brieger, Dönitz, Ehrlich, Esmarch, Flügge, Fraenkel, Frosch, Gaffky, Kolle, Loeffler, Pfeiffer, Wasserman, ecc.

L'avere così valorosi e devoti eredi delle sue virtù e del suo esempio è il più sicuro titolo di gloria del grande Maestro, la più valida garanzia della sua immortalità.

Dopo tanta affermazione, parlare di titoli e di posti conquistati è piccola cosa. Mi limito a dire che in patria e fuori Roberto Koch ebbe tutto ciò che di onorifico possono governi e accademie conferire per merito di scienza. Ed unica sua apoteosi efficace e vera sta oggi nella visione dei grandi contrapposti: dall'oscuro bugigattolo del vecchio Gesundheitsamt al glorioso odierno Istituto delle malattie infettive, *centro d'attività scientifica mondiale.* È quanto dire: dal minuscolo seme all'albero gigante, che assicura frutti benefici e perenni all'umanità intiera.

L'uomo. — Quando muore un Grande, viene come una spontanea curiosità di studiarlo nei dettagli della sua vita intima, dove si rivela senza artificio e senza ingombro di quella prammatica che, per suo conto, deforma non poco la personalità: vedere da vicino qual era l'Uomo nei suoi istintivi trasporti, nelle sue predilezioni, nei suoi gusti ed anche in quelle virtù, che spesso il mondo chiama debolezze, dà agio a dedurre criterii speciali e suggestivi, per comprendere il meccanismo della sua ascesa agli alti ranghi della vera gloria.

Io vissi con lui non brevi periodi in vita quasi famigliare e posso dire che la nota predominante del suo carattere erano la grande semplicità e la tendenza a ridurre tutto alla massima semplicità; in questa vedeva anche la migliore espressione dell'eleganza.

Il cospicuo premio offertogli dall'Imperatore in occasione della scoperta del germe tubercolare, il gran premio Nobel, e poi anche i lauti compensi *non cercati*, per i notevoli servigi resi alla pratica mercè le sue ricerche, tutto ciò, insieme alle poche esigenze di una vita di studioso puro, gli avevan concesso di raggiungere un discreto benessere economico; ebbene, egli conservava il suo simpatico temperamento — direi di *montanaro della Selva Ercinia* — amava il modesto e sobrio vivere e risparmiava volentieri ad altri ciò che poteva far da sè e portava pacchi, dicendo che *le azioni si nobilitano colla loro utilità.* Più d'una volta lo vidi transigere coll'ora del pranzo, a vantaggio dello studio al microscopio, con due soldi di caldarroste, ch'egli stesso era andato a comprarsi.

Alieno da formalismi e da proemî, manifestava sempre una grande smania: quella di non perdere tempo: *forse non si troverà domani il materiale che si può trovare oggi:* e troncava netto colle chiacchiere, che ser-

vono a nulla e correva e trascinava gli altri nel vero campo d'azione, ch'era la ricerca obbiettiva tangibile.

In materia scientifica non ammetteva che la *rigorosa prova;* « l'*indizio* può essere fonte di superstizione, se l'illuso è una donnicciuola; può anche condurre al *dogma*, se l'illuso è persona autorevole; ma non si guadagna con ciò in merito scientifico ».

Trovare il *grande numero* che riduce a quantità trascurabili gli errori d'osservazione: questo era il suo costante impegno e perciò faceva un cammino che a noi sembrava spesso eccessivo ed aveva rimorso di ogni ora in cui non era incluso un qualsiasi contributo all'alto fine che s'era imposto. Si sarebbe detto che il pensiero della ricerca fosse in lui indipendente da quello della scoperta, che è una fase d'arrivo talora neanche voluta. La vera passione invece era *osservare senza preconcetti*; addentrarsi in una lunga analisi, a cui non può mai venir meno l'estasi piacevole di una sintesi utile. E lo dichiarò con una certa solennità in una delle poche ore di svago domenicale che concedeva alla Missione da lui diretta per lo studio della malaria in Maremma, *la famiglia maremmana*, com'egli la chiamava. Si discorreva — tema di molte occasioni — sull'essenza della felicità; ed ognuno la definiva così con criterio chimerico, in base al proprio temperamento e stato d'animo.

Ricordo che aveva acquistato un certo credito la definizione: *la felicità è l'arte di non perdere un ideale;* ma Koch ne trovò una più semplice e più pratica: *la felicità è la passione della ricerca*. E troncò netto per essere coerente.

Ma questa passione della ricerca egli non la conteneva nei limiti del campo medico; per lui la scienza era una sola grande cosa, con infinite manifestazioni a seconda dei bisogni umani e spiegava la forza fecondante educativa, anche per gli scopi medici, in discipline che colla medicina in apparenza non hanno che fare. In casi speciali poi dimostrava la necessità di *non sentirsi laureati* e di togliere il pregiudizio della competenza in un unico casellario: *si diventa col volere e colla tenacia quello che è necessario in rapporto allo scopo da raggiungersi*. Egli diventava botanico, entomologo, fisico a seconda del bisogno. E la sua coltura era veramente vasta. Una speciale debolezza, che però non rimpianse mai, egli sentiva per l'etnologia e numismatica; possedeva al riguardo raccolte preziose, frutto dei suoi lunghi viaggi in ogni parte del mondo. Con simpatia singolare teneva poi dietro a quanto si riferiva all'Italia. *Gente curiosissima questi Etruschi!* lo sentii spesso esclamare con un intimo senso di compiacenza; e quando seppe a Grosseto che nei dintorni si facevano scavi e sopratutto s'era sulle traccie sicure dell'antica Vetulonia, disse: *qui dobbiamo fare qualche piccolo torto alla malaria*. E ad ogni sepolcro che si disseppelliva, ad ogni ricupero un po' notevole, correva a raccogliere impressioni dirette, decifrare segni simbolici, orientandosi su date storiche e facendo raffronti ed osservazioni tali da sbalor-

dire i competenti. E quando negli archivi disponibili aveva completato i suoi rilievi, mettendo sottosopra pergamene e cimelî polverosi, tornava soddisfatto alla sua rotta consueta; e da quella soddisfazione lo studio sulla malaria aveva molto da guadagnare.

Lo dissero poco socievole ed anche non molto cortese. Veramente chi si prefigge nella vita compiti come quelli che Roberto Koch si era prefissi, non può giudicarsi alla stregua degli altri uomini e sarebbe crudeltà non indulgere in ogni senso. L'amore alla scienza lo isolava spesso in guisa da fargli dimenticare tutto quanto gli stava intorno: ma allora, se era poco garbato verso gli altri, lo era anche meno verso di sè. Ricordo che in una tenuta di San Paolo era tanto assorto allo studio delle giovani zecche raccolte di fresco sulle mucche, da non accorgersi menomamente d'un pericolo grave a cui s'era esposto: poco mancò che fosse investito da un toro furioso; e quando, mettendo a dura prova la sua sveltezza, si vide in salvo al di là di una staccionata, trovò che il toro non aveva torto perchè — disse — *gli avevamo invaso l'*harem *senza manco chiedergli permesso.* Il fatto è che egli era così assorto nell'esame delle zecche, da trascurare perfino i feroci muggiti di un toro.

Fuori dal *mare dei suoi pensieri* era gentilissimo, socievole fino allo scherzo ed all'umorismo; nel tratto era corretto e simpatico, ma aborriva dai complimenti: a proposito di virilità del carattere disse un giorno che « la donna può permettersi d'essere *dolce;* l'uomo però dev'essere *acido* ».

La grande autorità acquistata l'aveva reso un po' autoritario; ma questa autoritarietà egli esercitava col migliore dei fini, o per promuovere la ricerca, o per incoraggiare i deboli, o per mantenere la disciplina di scuola, ciò che è indispensabile allo stesso progresso scientifico. Ma qui, in fondo, non si poteva scorgere altro che l'ambizione di essere combattuto dai soli *fatti evidenti.* In materia di pure *opinioni* sentiva un qualche diritto di preferenza per le sue. Studiato nei suoi istinti e nelle sue stigmate naturali, si vedeva la maschia personificazione della tenacia germanica in sommo connubio colla genialità latina. Forse ciò aveva riscontro in qualche fatto atavico, o forse la stessa enorme operosità aveva innestato nella prima dote una funzione vicaria della seconda per i miracoli del *volere è potere:* il fatto si è che l'opera di Koch è frutto di un mirabile intuito congiunto alla ferrea costanza. Egli s'orientava rapidamente nei problemi più ardui, vedeva chiara la via e la vetta e poi, qualunque ne fossero la lontananza e gli ostacoli, si poneva imperterrito in cammino metodico, instancabile, silenzioso, fino a raggiungerla.

E di questo suo cammino paziente e fecondo lasciò traccia e monumenti perenni. Oltre a innumerevoli protocolli, che racchiudono tesori di analisi e di sintesi, Roberto Koch lascia preziose raccolte di materiale scientifico da lui scelto in tutto il mondo.

Sono sovratutto importanti le collezioni di insetti succhiatori, zanzare,

zecche, mosche, veri patrimoni entomologici illustrati da lui in tutti i più minuti dettagli. Ricordo un triste giorno, in cui un telegramma gli annunciò il naufragio del piroscafo, su cui viaggiavano molte casse contenenti dette collezioni. Diceva di *sentire una parte di sè stesso in fondo ai mari* e spese tutta la sua autorità per farle ripescare dai palombari; l'impresa riuscì con immensa gioia del grande Maestro, che per poco aveva visto distruggersi d'un colpo tanti anni di studio e di fatica.

Potrei qui illustrare la sua vita intima con una moltitudine di episodi graziosi ed interessanti. Ma mi parrebbe di sminuire la nobile figura del Maestro, che resiste alla forza demolitrice dei secoli per ben più elevati motivi.

Egli è ora scomparso come spoglia mortale; rivive però in noi più che mai il suo esempio, il suo spirito fecondante, nemico d'ogni cosa non seria; rivive la sua virtù educatrice, che ritrae energia ed attualità da mille evenienze di studî, in cui, ad ogni piè sospinto, il pensiero deve forzatamente correre a Roberto Koch.

Egli inaugurò per la medicina e per l'igiene un'epoca di rinascimento e di redenzione dall'empirismo e l'opera all'uopo compiuta fu *vasta, laboriosa, sentita nel mondo intiero.* Ond'è che, analizzando ciò che di forte e di sincero si passa nel nostro animo di fronte a così nobile forma di sacrificio e di lavoro coscienzioso e proficuo, troviamo bensì i sentimenti di meraviglia, d'ammirazione, di stima devota... ma su tutti predomina quello della riconoscenza solenne, affettuosa, imperitura.

Roma, giugno 1910.

B. Gosio.

II.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Bologna
diretta dal prof. Majocchi

Tubercolosi cutanea eritrodermica desquamativa generale

per il dott. P. L. BOSELLINI, aiuto e libero docente.

La prima parola del titolo è tubercolosi, perchè fortunatamente potei dimostrare che il processo morboso cutaneo aveva il suo fondamento etiologico nel bacillo tubercolare; seguono di poi le qualifiche che designano i caratteri clinici morfologici salienti della dermatosi. In sottordine avrei dovuto aggiungere « in un caso di pseudoleucemia infiammatoria dello Sternberg » (designazione che avrebbe anche potuto essere la prima se i fatti cutanei, nona vessero occasionato lo studio dell'interessantissimo caso) perchè la dermatosi che presentò

la mia inferma costituì soltanto una delle manifestazioni di *una* tubercolosi complessa, (rimasta oscura fino all'autopsia, sebbene sospettata *intra vitam*) che iniziatasi con molta probabilità nell'apparato respiratorio, si diffuse da questo ad altri organi, determinando una fisonomia di pseudoleucemia a cagione dell'ipertrofia del fegato, della milza, e dei gangli linfatici, cioè di quella sindrome tubercolare speciale designata appunto dallo Sternberg come tubercolosi speciale a tipo pseudoleucemico.

E mantenni nel titolo il primo posto alla indicazione delle manifestazioni cutanee anche perchè a me dermatologo si imponeva a cagione della sindrome cutanea (eritrodermia e desquamazione generale) lo studio dei rapporti fra la forma in discorso e un gruppo di malattie della pelle ancora oscure per la loro natura, che per molte generazioni di dermatologi furono designate in base ai sintomi cutanei, coi nomi di eritrodermia esfogliativa o di pitiriasi rubra.

CASO CLINICO. — R... L,.. d'anni 74 di Bologna attendente ai lavori domestici, non fu alcoolista, nè sifilitica.

La madre sua morì di tifo e il padre di pneumonite: ebbe due sorelle morte di carcinoma. La nostra inferma mestruò a 18 anni. A 21 si maritò con uomo sano, tuttora vivente, che dopo otto anni di matrimonio cadde gravemente infermo di malattia non determinata, la quale durò quattro anni e che fu accompagnata da emottisi. Dal matrimonio nacquero dodici figli dei quali soltanto tre sono superstiti: dei nove morti si sa soltanto che uno morì in tenera età di peritonite tubercolare, un altro pure in tenera età di meningite tubercolare, e uno a 39 anni di cancro.

Arrivata fino a tarda età senza malattie, l'inferma nel 1905 ebbe disturbi di apparato respiratorio contrassegnati da tosse secca, da dispnea e da febbre. Questi disturbi che scomparvero alla buona stagione si ripeterono nell'inverno nel 1906 e più forti ancora e più persistenti nell'inverno del 1907. Nell'inverno del 1908-1909 fu colta da bronco-pneumonite che la tenne in letto per 50-60 giorni: fu constatata già allora anche dal medico curante una ipertrofia di fegato. L'inferma decadde in questo tempo notevolmente di condizioni generali; in 3-4 mesi si rimise però abbastanza bene in salute, ma nel maggio 1909 senza alcuna causa apprezzabile comparvero su tutto l'ambito cutaneo chiazze eritematiche ovali di varia grandezza, pruriginose, più numesose al collo, alle spalle, e sulla faccia; nello stesso tempo si svilupparono edemi agli arti inferiori: alla fine di giugno la dermatosi, per l'aumentare del numero ed estensione delle chiazze, copriva tutto l'ambito cutaneo.

Esame obiettivo. — Donna di sviluppo normale, denutrita: presenta una dermatosi estesa a tutta la pelle rappresentata da un arrossamento diffuso intenso, violaceo agli arti inferiori, e da una desquamazione a piccole squame forforacee; nessuna traccia di forme umide, di superfici essudanti. La pelle è calda, tesa, edematosa specialmente agli arti inferiori. Il prurito è fortissimo e non lascia riposare l'inferma.

Il *cuoio capelluto* pure arrossato e desquamante è in gran parte sguarnito di peli: le *unghie* sono normali,

I *gangli linfatici* sottocutanei sono ovunque tumefatti, indolenti, mobili.

L'*addome* è disteso, meteorico, contiene scarsa copia di liquido ascitico.

Al *torace* appaiono segni evidenti di catarro bronchiale specie nelle parti alte: nell'escreato non si poterono dimostrare bacilli tubercolari.

L'*area cardiaca* è ingrandita tanto verso destra che verso sinistra: si percepisce sullo sterno un leggiero e breve soffio sistolico: il *polso* è 65.

La *milza* arriva inferiormente alla linea ombellicale trasversa: in alto l'ottusità è al livello della 9ª costa sulla linea ascellare.

Il *fegato* ha il margine inferiore a 9 cm. sotto l'arco costale sulla linea mammillare.

Stato febbrile continuo remittente.

Urine normali relativamente ad albumina e glucosio.

Funzioni gastrointestinali buone e abbastanza regolari.

Il sangue offre questi dati:

Globuli rossi	3,370,000
Globuli bianchi	2,480
Eosinofili	70
Valore globulare	1
B:R	1: 1360

I globuli rossi erano un po' pallidi, un po' ineguali per diametro: esistevano cioè pochi poichilociti, qualche microcita, nessun macrocita. Piastrine numerose grosse, per lo più isolate. L'8-9 % dei globuli rossi mostrava granulazioni basofile.

La proporzione dei leucociti era questa:

Polinucleati neutrofili	59.36 %
Linfociti	4.66 %
Mononucleati grandi	9.23 %
Mononucleati piccoli	11.11 %
Eosinofili	2.50 %
Mastzellen	0.25 %
Forme di passaggio	4.35 %

Assenza di mielociti e globuli rossi nucleati.

Decorso. — Durante la degenza in clinica lo stato febbrile si mantenne per diversi mesi continuo remittente, variando fra 37° 2 C. e 39°; andò poi scomparendo e riprese soltanto nell'accensione di un processo broncopneumonico acuto che condusse in breve a morte l'inferma.

Le funzioni gastro-intestinali subirono pure peggioramento, con alternative di stipsi e di diarrea. L'urina non mostrò alterazioni qualitative o quantitative importanti. Nè modificazioni importanti subì la formula sanguigna. Le condizioni generali andarono sempre peggiorando per il progredire del marasmo.

Alla metà del novembre si accese un processo bronco pneumonico acuto diffuso che andò perdendo d'intensità, mentre apparvero fatti di insufficienza cardiaca, disturbi del sensorio. La morte si ebbe al 3 di dicembre, 7-8 mesi dopo che si era iniziata la malattia cutanea.

Durante questa lunga degenza i fatti cutanei subirono importanti variazioni.

L'arrossamento, sintomo principale, dopo avere perdurato per un paio di mesi inalterato, andò man mano attenuandosi e sostituendosi con una leggiera pigmentazione; diminuì coll'arrossamento anche il turgore edematoso della cute e la tensione: la cute anzi apparve floscia, assottigliata, non più tesa, e la palpazione cominciò allora a scoprire man mano chiazze d'infiltrazione di varia grandezza e noduli dermici piatti poco prominenti specialmente agli arti inferiori. La desquamazione che era stata sempre assai tenue, finì per limitarsi a quelle zone, dove si percepiva anche una infiltrazione dermica. Non si vide mai alcun fatto eczematode umido.

Il prurito intensissimo, nei primi mesi della malattia, andò attenuandosi coll'attenuarsi del rossore.

I gangli linfatici si conservarono sempre ben tumefatti, indolenti, mobili.

Necroscopia. — Eseguita soltanto parzialmente, (per volontà dei parenti) mostrò énfisema polmonare, edema acuto e catarro diffuso dei grandi e piccoli bronchi. Non si poterono scoprire nodi tubercolari. I cavi pleurici erano normali. Le glandole peribronchiali un pò tumide e congeste.

Il muscolo cardiaco flaccido, bruno-giallastro: l'orificio mitralico sfiancato, le valvole d'aspetto normale,

La milza raddoppiata di volume, dura, con polpa abbondante feccia di vino, non lasciava vedere i follicoli. Nessuna traccia di nodi,

Il fegato raddoppiato di volume, duro con glissoniana ispessita; anch'esso non mostrava traccia di nodi.

I reni, il pancreas, lo stomaco e l'intestino normali.

I gangli mesenterici erano tumidi.

Esame istologico. — Fu eseguito sopra pezzi fissati in alcool, sublimato, liquido Foà, Zenker, formolo e furono adoperati noti metodi di colorazione, che citerò là dove mi parrà conveniente per la più chiara intelligenza dei fatti.

1. — *Cute della coscia* (superficie interna) *apparentemente non infiltrata, floscia, sollevabile in pieghe rossa, pallida, pigmentata con scarsissima desquamazione.*

L'*Epidermide* è notevolmente assottigliata: si conservano in certi punti ancora gli zaffi malpighiani, che in altri tratti mancano. Lo strato basale è molto ricco di pigmento. Le cellule malpighiane sono ben conservate. Lo strato granuloso è male visibile: lo strato lucido è invece molto visibile e ispessito: lo strato corneo è costituito di cellule cornee d'aspetto normale, è molto spesso, rilassato e desquamante: in qualche punto trovansi cellule cornee con nucleo bastonciniforme colorabile.

Il *Derma* mostra nella zona papillare e sub-papillare un connettivo molto compatto costituito di fasci mal distinti fra loro perchè strettamente addossati: questa zona connettiva fibroide è più o meno spessa a seconda dei vari punti che si osservano. In questa zona l'elastico è costituito di fibrille di colore normale, ma molto esili e scarse: e in questa zona sono pure molto scarse le cellule connettivali fisse (polimorfe usuali, pigmentifere e mastzellen) e molto scarsi i vasi sanguigni, che hanno un decorso orizzontale. Rare sono le cellule rotonde linfocitoidi plasmacellulari.

Il *Derma reticolare* è costituito di collageno a fasci rilassati orizzontali, limitanti lacune ovali, rivestite da molte cellule connettivali fisse polimorfe. Qui i vasi sono diretti trasversalmente od obliquamente ed appaiono non più numerosi del normale. Qua e là si trovavano ammassi di cellule che colla colorazione verde-metile pironina del Pappenheim, mostrano di essere plasmacellule: e questi ammassi si trovano sopratutto attorno a vasi arteriosi di media grandezza. Questi ammassi cellulari, ricordano strettamente il tessuto linfoide, in quanto sopra un reticolo costituito di fibre connettivali esili e di cellule fisse a nucleo ovale povero di cromatina e protoplasma neutrofilo o leggermente basofilo, si trovano cellule libere a nucleo perfettamente rotondo, ricco di cromatina disposta a granuli periferici e centrali, a protoplasma scarsissimo pironinofilo e cellule libere aventi un nucleo dai caratteri detti, ma un corpo protoplasmatico più abbondante pironinofilo e che ricorda pure le cellule pseudoplasmatiche degli organi linfoidi normali: queste ultime trovansi specialmente nella periferia delle masse infiltrate dove la loro formazione è più recente; le altre povere di protoplasma trovansi specialmente nel centro dell'infiltrato ed hanno perduto evidentemente il loro corpo protoplasmatico

per un processo di plasmolisi, del quale per altro non vedonsi traccie perchè mancano fra queste cellule quelle zolle protoplasmatiche staccate che si vedono in molti granulomi e negli stessi organi linfoidi in preda a processi irritativi. Il tessuto elastico è normale nel derma reticolare e però manca entro le masse cellulari descritte. Qua e là vedonsi anche fasci muscolari.

Il *Pannicolo adiposo* offre pure alterazioni interessanti in quanto sopratutto alla periferia dei lobi vicini ai setti, vedesi una infiltrazione di elementi cellulari, frammentati, degenerati in mezzo a una massa incolore granulare che racchiude anche zolle di pigmento. E però qua e là anche nel pannicolo adiposo trovansi nidi di cellule linfoidi plasmatiche analoghe a quelle descritte nel derma, e specialmente attorno a vasi. Questi infiltrati si trovano verso la profondità fino all'aponeurosi. E in queste masse iniziali di infiltrati dell'ipoderma sono da rilevare i precoci fatti degenerativi delle cellule fisse rappresentati specialmente da nucleo fortemente colorabile circondato tutt'attorno da sfere ialine di diverso volume fortemente colorabili colla pironina (carioressi).

Rarissimi a incontrare in tutti gli strati dermici sono i follicoli pilari e i follicoli sudoriferi che sono in uno stato di marcata atrofia.

I vasi mostrano talora pareti irregolarmente spesse e infiltrate.

2. — *Cute del braccio nella quale alla palpazione si riscontra una infiltrazione pianeggiante dermica*

Nulla di speciale, degno di essere qui ricordato, trovasi nell'epidermide e nel derma superficiale oltre quanto ho descritto sopra.

Diversi mi apparvero i fatti dermici, in quanto molto più sviluppati erano gli infiltrati sia quelli a disposizione pianeggiante, sia quelli a nodo: gli uni e gli altri sempre nettamente delimitati di fronte alle parti circostanti. In qualche sezione appariva evidentemente l'accentramento degli infiltrati attorno a organi pilari o glandolari.

Ma poi apparvero anche infiltrati d'altro aspetto oltre a quelli sopra descritti: cioè un tipo di infiltrazione proprio di granuloma a cellule fisse anastomizzate, epitelioidi e giganti circondate a loro volta da cellule linfoidi plasmatiche. Fu appunto in questi focolari e vicino a cellule giganti che io trovai *rarissimi ma tipici bacilli tubercolari mediante il metodo Ziehl Nielsen.* Anche il connettivo dei maggiori di tali focolari si mostrò spesso in preda a evidenti fatti degenerativi, analoghi a quelli descritti sopra, nel pannicolo adiposo. Questi focolai giacevano quasi esclusivamente nel derma medio, il quale evidentemente costituì la sede preferita del processo.

3. — *Cute della coscia con infiltrato a nodo ben circoscritto* alla palpazione. In questo nodo esciso al terzo medio interno della coscia destra del volume di un pisello, nulla trovai di speciale dal lato dell'epidermide e del derma papillare e sottopapillare. Nel derma medio riscontrai molteplici focolai d'infiltrazione ben circoscritti di volume vario, a struttura perfettamente linfoide. Il nodo maggiore che si avvertiva alla palpazione, era situato nella parte profonda del derma e si spingeva anche nel pannicolo adiposo spostandolo senza infiltrarlo, tanto esso mostrava da ogni lato una netta delimitazione. Anche in questo grande nodo apparve una struttura prettamente linfoide, senza fatti degenerativi sensibili, ben provvisto di vasi in ogni sua parte. Le cellule che lo costituivano erano in parte cellule fisse a carattere endoteliale addossate al reticolo acidofilo, parte cellule libere a nucleo rotondo ricco di cromatina a granuli, e corpo protoplasmatico pironinofilo molto scarso nelle cellule della parte centrale del nodulo, abbondante nelle parti periferiche.

Nelle sezioni di questo nodo non mi fu possibile di riscontrare bacilli tubercolari.

***

Gangli linfatici. — Esaminai un ganglio dell'inguine, uno mesenterico e uno peribronchiale. Tutti erano tumefatti, di consistenza elastica: sezionati apparivano un po' rossi ma non si vedeva alcun focolare degenerativo caseoso, nè calcificato,

Microscopicamente io non incontrai nelle sezioni che rare cellule giganti, polinucleate disseminate: tutta la massa gangliare anche nella regione dell'ilo appariva trasformata in un uniforme tessuto adenoide senza che apparisse più alla vista la distinzione di sostanza corticale, midollare, di cordoni follicolari, di centri germinali ecc. Questo tessuto era costituito di reticolo normale o ispessito e di cellule fisse e linfoidi; i vasi apparivano normali o a pareti ispessite.

Nelle molte sezioni fatte vidi soltanto rarissimi bacilli tubercolari.

***

Polmoni. — Mentre all'esame necroscopico non si erano avvertiti nodi o tubercoli recenti o antichi, ma soltanto un abbondante edema e catarro nei bronchi, all'esame istologico si rilevarono alterazioni tubercolari indubbie e di notevole importanza. Intanto apparvero zone in preda a una notevole infiltrazione infiammatoria ricche di fibrina, e immersi in questa leucociti polinucleari, e cellule polmonari, ben conservate e normalmente colorabili. Altre zone si mostrarono in preda a evidente infiltrazione degenerativa, che interessava e cellule e trabecole connettive elastiche, zone mal colorabili, convertite in una specie di detrito finamente granulare opaco, che essendo qua e là scomparso aveva dato luogo a piccole cavità vuote le cui pareti circoscriventi mostravano notevoli infiltrazioni di microrganismi volgari.

Molto rilevanti erano le alterazioni dei vasi maggiori, i quali mostravano le tonache ispessite e specialmente l'intima: in alcuni erano ben distinte infiltrazioni tubercolari a piccoli nodetti costituiti nella parte centrale di poche cellule giganti e epitelioidi, e tutt'attorno di scarse cellule linfoidi: molte di queste cellule, e gli elementi costitutivi della parete vasale presentavano, in corrispondenza di questi infiltrati, evidenti fatti degenerativi: dentro e attorno a questi noduletti io vidi bacilli tnbercolari in scarsa copia. Fra gli altri l'osservazione mi portò a sorprendere un noduletto a cellule giganti impiantato nell'intima e sporgente entro il lume vasale, separato ancora per pochi endoteli dalla massa sanguigna.

Non mi fu possibile incontrare focolai fibrosi o calcificati.

***

Fegato. — In questo eranvi due sorta di alterazioni: l'una riferibile a stasi sanguigna, l'altra a un processo infiammatorio cronico sclerosante.

Si trovarono per ciò anzitutto ripiene di sangue le vene centrali degli acini e le sopraepatiche e dilatati e pieni di sangue i capillari irradiantisi da questo centro fra le file delle cellule epatiche; e queste apparivano ridotte di volume, appiattite nel senso trasversale provviste di granulazioni pigmentarie: le alterazioni delle cellule epatiche erano più sviluppate verso il centro dell'acino e andavano anzi scomparendo verso la periferia di questo.

D'altra parte si mostrò ben sviluppato un processo proliferativo del connettivo interacinale, e attorno ai rami portali, e ai rami dell'arteria epatica e ai canalicoli biliari. In genere questo connettivo tranne in certi punti mi apparve compatto e discretamente provvisto di cellule: ovunque esso conteneva più o meno abbondante un reticolo elastico: e dentro esso appariva

manifesta una proliferazione di canalicoli biliari. Anche la superficie esterna del fegato mostrò un notevole ispessimento della capsula nella quale si vide abbondante l'elastico e rimarchevole la proliferazione dei canalicoli biliari, alcuni dei quali manifestamente cistici.

Nel connettivo interacinale vidi ancora qua e là oltre la diffusa infiltrazione cellulare anche focolari d'infiltrazione nodulare costituiti di un reticolo connettivale, di cellule fisse a protoplasma più o meno sviluppato basofilo e pironinofilo di cellule epitelioidi e cellule rotonde plasmatiche linfoidi. In un vaso arterioso trovai sulla parete e procidente nel lume vasale un tubercolo con cellule giganti epitelioidi e linfoidi e un detrito granulare. Alcuni vasi arteriosi interacinali mostrarono ispessimento di pareti e i vasi venosi notevole dilatazione.

Cellule in degenerazione grassa, sebbene sempre a focolai limitati, incontrai nelle parti periferiche degli acini vicini alle zone di proliferazione connettivale interacinale.

Della *milza* non mi fu possibile, per disgraziato accidente di laboratorio, l'esame istologico.

Il quadro morboso può riassumersi in questi termini:

Una donna proveniente da una famiglia nella quale furonvi malattie tubercolari, giunse fino a settant'anni senza avere malattie degne di nota. In questa età fu colpita, durante la stagione invernale da malattia acuta di apparato respiratorio, che passò di poi allo stato cronico, e tale si mantenne salvo acutizzazioni invernali fino alla morte avvenuta all'età di 74 anni.

L'inferma molti mesi prima del decesso mostrava una sindrome morbosa complessa ; *catarro bronco-polmonare diffuso* ma intenso nella parte alta dei polmoni; *ipertrofia di fegato, di milza e di gangli linfatici, stato febbrile continuo; una dermatosi generale molto pruriginosa caratterizzata essenzialmente da rossore intenso e da desquamazione forforacea poi da pigmentazione. Leucopenia.* Si aggiunsero di poi *disturbi gastro enterici, fatti di insufficienza cardiaca, marasmo progressivo* fino alla morte avvenuta dopo una riacutizzazione della malattia polmonare.

L'*autopsia* e l'*esame istopatologico dei tessuti* dimostrarono anzitutto che esisteva *il bacillo della tubercolosi, sebbene molto scarso nel polmone, nella pelle, nei gangli linfatici:* poi che in tutti gli organi l'espressione istopatologica dominante del processo morboso era la struttura granulomatosa, quasi ovunque esclusivamente plasmacellulare linfoide, mentre, fatti degenerativi (cellule giganti) apparvero scarsissimi,

Nessuna traccia di degenerazione amiloide nei tessuti esaminati.

Come ognuno vede, il quadro nosografico sopraindicato era quello di una tubercolosi speciale, designata dallo Sternberg come *pseudo leucemia granulomatosa tubercolare,* la cui sindrome ha appunto come tratti nosografici fondamentali: durata varia, ipertrofia parziale o generale dei gangli linfatici, ipertrofia di fegato e di milza, per stati degenerativi (grasso, amiloide) o per tubercolosi di vario aspetto, localizzazione eventuale (e ciò si comprende facilmente) del processo tubercolare anche in altri organi, alterazioni di sangue da leucocitosi o leucopenia, febbre, diarrea, marasma e morte.

Più particolarmente, nel caso nostro trovammo un processo proliferativo cirrotico del fegato, che pei suoi caratteri anatomici e per i dati clinici era da riferirsi al processo tubercolare in quanto la tubercolosi epatica, come è

noto, può avere appunto carattere proliferativo cirrotico. Piacemi riferire anzi al proposito le parole del Chauffard (*Traité de Médecine*, Masson, 1901, vol. V) « di queste cirrosi tubercolari, la descrizione istologica è ancora da fare; ciò che si può dir ora è che il loro centro di evoluzione è sopratutto portobiliare . . . quanto ai tubercoli che dovrebbero, io credo, formare come il contrassegno anatomico dell'infezione causale, il loro numero non è in rapporto col grado della cirrosi; ben più, nelle larghe placche di cirrosi possono mancare o mostrarsi soltanto allo stato di vestigio, noduli embrionari a mezzo schiacciati, cellule giganti persistenti. Ma questi reliquati della neoplasia tubercolare, alcuni focolai di granulazione sovente grossi nel parenchima, la steatosi così speciale infine (vicino ai focolai infiammatori) dànno alla lesione la sua fisionomia individuale, permettono di dire che il bacillo è passato di là anche quando la sua presenza non sarebbe dimostrabile ».

E anche la pelle dunque, nel nostro caso, come qualsiasi altro organo, partecipò in un certo momento all'infezione; qui nel mio caso non si trattò soltanto di fatti tossici, di una *tossicodermia*, ma di una vera localizzazione del bacillo trasportato per il circolo sanguigno nella pelle, dove provocò la comparsa di chiazze eritrodermiche desquamanti pruriginose, che aumentarono rapidamente di numero e di volume fino a coprire tutto il tegumento dell'inferma. Istologicamente queste chiazze e gli stessi nodi (questi si fecero evidenti man mano che diminuì la tensione della cute) avevano quasi esclusivamente struttura plasmacellulare linfoide analogamente a quanto mostrarono gli altri organi colpiti.

***

La letteratura è molto povera di casi clinici aventi aspetto di pseudoleucemie granulomatose, come manifestazioni cutanee, perchè queste pseudoleucemie non sono note da molti anni; si accumunavano colle pseudoleucemie vere e quindi anche le manifestazioni cutanee dei due tipi morbosi venivano confuse; e di tali pseudoleucemie granulomatose non è ancora detta, sopratutto dal lato etiologico, l'ultima parola, e se ne distinguono per ora tre tipi (Naëgeli) le tubercolari, le luetiche e quelle di causa ignota. Quanto alle tubercolari, che qui ci interessano, si conoscono i casi di Grosz, di Kreibick, di Bloch, nei quali fu dimostrata la natura tubercolare. Fra i casi a etiologia ignota designati come pseudoleucemie vere, e che hanno una base anatomica granulomatosa trovansi i casi di Peter, di Buscke, di Riehl, di Migliorini e di Hect; ma dopo questi io mi domando quanti altri casi nella letteratura avrebbero forse diritto di entrare nel gruppo, sebbene collocati a cagione della loro struttura linfoide, fra le vere linfoadenie, quando si consideri che ogni giorno, per il perfezionarsi delle ricerche isto e citogenetiche, si moltiplicano i granulomi a struttura linfoide a scapito delle linfadenie o linfoadenomi veri (linfadenoma-tumore e linfadenoma reazione del Dominici)!

Il caso di Grosz (1906) dal titolo « Sopra una malattia della pelle non ancora descritta, *lymphogranulomatosis cutis* », riguarda un uomo di 21 anni, che nella regione clavicolare e ascellare destra e sul torace mostrava noduli del volume da lenticchia a noce avellana, immersi nella pelle o emergenti da questa, di colore rosso cupo, in parte molli, erosi e quindi umidi di una sierosità ematica. Oltre i nodi eravi a destra del petto un'infiltrazione edematosa consistente, con vene cutanee molto evidenti. Le glandole erano ingrossate, in qualche gruppo conglomerate e aderenti al tegumento. Contro la natura leucemica e pseudoleucemica parlava il sangue.

La struttura istologica dei tumori cutanei era di granuloma. All'autopsia si trovarono nodi viscerali di struttura eguali a quelli della pelle.

Il reperto, dice l'A., rispondeva perfettamente a quella speciale forma di tubercolosi che decorre sotto l'aspetto di pseudoleucemia, descritta da Sternberg-Paltauf.

Bloch (1907) descrive un caso riferentesi a donna di 54 anni, che era stata sempre sana fino al 1904; nel febbraio di detto anno cadde ammalata di bronchite acuta; due giorni dopo sul tronco e sulle estremità apparve una eruzione eritematica bollosa, alla quale parteciparono anche le mucose visibili. Dopo un mese tutto era scomparso. Durante tre anni l'inferma non stette mai bene; ebbe uno zoster, una pleurite secca, poi diarrea e albuminuria, ecc.

Finalmente nel novembre 1906 apparve d'un tratto con febbre un'eruzione a chiazze eritematose sopra tutto il corpo; molte di queste chiazze si convertirono in forme bollose. La malattia faceva impressione di un pemfigo; anche le mucose erano prese. Condizioni generali poco buone. Eravi una leucopenia e però una notevole prevalenza relativa di polinucleari neutrofili.

Alla necroscopia apparve una caseosi delle glandole peribronchiali. Fegato e milza amiloidi.

L'A. afferma, in base all'esame anatomico ed istologico, che si trattava in modo indubbio della malattia di Sternberg.

Ciò che non presentava alcun che di caratteristico era il reperto istologico della pelle; esso ci offriva un aspetto strutturale quale si riscontra nell'eritema bolloso e nel pemfigo; cioè aspetto di infiammazione nel corion, infiltrazione cellulare attorno ai vasi, imbibizione sierosa del connettivo, dilatazione dei vasi sanguigni, essudazione entro gli strati epiteliali, distacco epidermico (bolle). Queste manifestazioni l'A. riferisce ad una reazione tossidermica.

Kreibich (1908) pubblica un caso di giovane ventitreenne, sotto il titolo di pseudoleucemia che aveva, a dire dell'A., le stesse manifestazioni cutanee di un caso di leucemia linfoide da lui pubblicato nel 1894. Queste manifestazioni consistevano in tumori ed infiltrazioni cutanee disseminati su tutto il corpo, infiltrati da sangue stravasato; si avevano anche fatti di orticaria,

ed un rilevantissimo dermografismo. Eravi tumefazione di tutte le glandole linfatiche. All'autopsia si trovarono nodi epatici e di milza. Durante la vita il sangue mostrò una leucocitosi relativa che passò gradatamente a una leucopenia.

Fu accertata l'infezione tubercolare, della quale si aveva avuto dimostrazione sicura anche *intra vitam* dalla presenza di bacilli tubercolari nello sputo.

La struttura dei nodi cutanei, dice l'A., era di elementi linfoidi. Disgraziatamente non evvi di questi una descrizione più dettagliata e manca ancora l'esame istologico dei nodi viscerali, che avrebbe dovuto dirci se detti nodi disseminati in tutti i visceri e dovuti evidentemente al generalizzarsi del processo tubercolare, erano simili a quelli della cute.

Kreibich (1908) nello stesso lavoro pubblica un altro caso, che egli stesso attribuisce alla pseudoleucemia tubercolare di Sternberg, sebbene non gli sia riuscita una dimostrazione chiara della natura tubercolare; il soggetto discende però da parenti tubercolosi.

È un caso che appartiene ad un operaio di 29 anni. Da due anni era apparsa una malattia pruriginosa diffusa a tutto il corpo, e sei mesi dopo una tumefazione di glandole linfatiche al collo e alle ascelle. Nessuna assoluta dimostrazione di tubercolosi, nè reazione alla tubercolina; nelle glandole linfatiche tumefatte, eranvi alterazioni tubercolari, nel sangue eravi leucocitosi neutrofila; le alterazioni cutanee erano quelle di una orticaria papulosa, e però non eranvi elementi di orticaria persistenti, nè di carattere pseudoleucemico. La milza era normale.

E quanto ai casi dubbi:

Peter (1898) in un uomo trantadueenne, che aveva tumori gangliari, epatico e di milza con sangue normale, descrisse una eritrodermia esfogliativa, dai caratteri di pitiriasi rubra. Le alterazioni anatomiche erano però di natura infiammatoria a piccole cellule rotonde.

Buschke (1903) presentò alla Società dermatologica di Berlino, un uomo quarantottenne, il quale dopo un certo periodo di prurito mostrò ingrossamento di tutti i gangli linfatici. Sul corpo presentò di poi specialmente agli arti nel lato estensorio nodetti simili a prurigo e recenti pustole (?) orticarioidi, in parte coperti di croste, e ancora fra questi elementi escoriazioni dovute al grattamento. La milza era ingrossata e così il fegato. Il sangue apparve normale.

L'esame istologico mostrava alterazioni infiammatorie.

Riehl (1908) presentò alla Società dermatologica viennese una donna avente nodi bruni simmetrici sui due orecchi, e sugli arti nodi del volume di semi di canapa a noce avellana di poca consistenza. Eranvi tumori gangliari a di milza; nel sangue leucocitosi, ma non leucemia. La struttura istologica dei tumori era, a quanto descrive l'A., di natura infiammatoria.

Migliorini (1907) pubblicò un caso riguardante un uomo di 27 anni, che presentava il quadro della pseudoleucemia, ma che anatomicamente sarebbe, secondo me, da riferirsi a questa forma di granuloma pseudoleucemico. La pelle presentò in principio della malattia forme papulose pruriginose, poi forme eritematiche. Più tardi sorse sul petto un nodo rosso del volume di un uovo di piccione, che ulcerò, poi si risolvette e cicatrizzò. Nello stesso tempo apparvero chiazze arrossate essudanti all'occipite, al collo, al tronco e agli arti, che risolvettero in gran parte dopo breve tempo. Tutto ciò si svolse in un certo numero di anni.

Dopo 7-8 anni dall'inizio della malattia l'infermo presentava una cute rosea, leggermente desquamante, secca. Una diffusa eczematizzazione colpisce la fronte, la gola, la regione occipito-parietale sinistra e la metà sinistra del collo; vi corrisponde un notevole grado di infiltrazione ed arrossamento. Anche al tronco sonvi punti di eczamatizzazione; di più trovansi masse infiltrate, scutate, di colore rosso pallido o cereo, dure, indolenti. All'addome eranvi anche efflorescenze papulose e nodose sparse, del volume di moneta di un centesimo, dure, mal delimitate, di colore pallido-cereo o rossiccio. Agli arti la pelle arrossata ed estesamente infiltrata; alle estremità sulle faccie dorsali rossore, infiltrazione e qualche po' di eczematizzazione.

Poliadenie generalizzate. Prurito generalizzato, molesto.

Il sangue presentava linfocitosi relativa ed eosinofilia, che andarono poi scomparendo verso il termine della vita; la morte avvenne per cachessia progressiva, durante la quale le forme cutanee quasi scomparvero.

La necroscopia mostrò una disseminazione di noduli biancastri in tutti i visceri; ne fu formulata diagnosi di pseudoleucemia.

L'esame istologico fatto con molta accuratezza mostrò la *natura granulomatosa* dei noduli cutanei e viscerali.

Hecht (1909) sotto il titolo di « Lymphogranuloma », pubblica due casi. In uno trattavasi di un uomo avente 32 anni che presentava un tumore grosso come un uovo nella metà sinistra della faccia, diffusamente tumida e rossa: sul torace si trovavano chiazze rilevate rossobluastre cui corrispondevano infiltrati profondi: eravi in questi tumori struttura granulomatosa. Dal lato del sangue leucocitosi neutrofila, poi leucopenia.

Nel secondo caso trattavasi di un fanciullo di 15 anni, che mostrava un grosso tumore rosso, mal delimitato, sulla guancia sinistra, e forme pruriginose: il tumore aveva una struttura infiammatoria granulomatosa. Il sangue mostrava una polinucleosi neutrofila.

Ma astraendo da questi ultimi cinque casi, la cui etiologia non ci fu, come ho detto, chiarita e fermandoci a considerare i primi, parmi si possa dire che nella malattia tubercolare di Sternberg si possono avere due gruppi di manifestazioni cutanee:

1° Formazione di nodi di colore rosso cupo di volume vario da una

lenticchia a una avellana, immersi nella pelle o procidenti; molli, integri e erosi (casi di Grosz e di Kreibich), la cui base anatomica è granulomatosa.

2° Formazione di pomfi, di orticaria, di papule pruriginose, di eritemi, edemi, bolle ecc. (casi di Bloch e Kreibich) nei quali manca la struttura granulomatosa ed evvi soltanto la struttura di lesioni infiammatorie volgari (tossicodermia).

Ma a questi due gruppi il mio caso ne aggiunge un terzo in forma di *Eritrodermia esfogliativa generale*, e di infiltrati nodulari, questi e quella a base anatomica granulomatosa. Col mio può stare forse anche un caso della letteratura, quello del Brusgaard (1903) avente il titolo *Erythrodermia exfoliativa universalis tubercolosa*. Il lettore potrà giudicare dalla storia:

Donna di 63 anni che presentava, quando cadde sotto l'osservazione dell'autore, una colorazione rosso-bleu diffusa ed una infiltrazione del tegumento eccettuate piccole aree d'aspetto normale. In certe regioni eravi anche edema. Inoltre la pelle arrossata ed infiltrata mostrava una desquamazione a piccole e a grandi squame. Un forte prurito tormentava la paziente. I peli erano molto diminuiti sul capo e nelle altre regioni pelose del corpo : le unghie delle mani e dei piedi ispessite, rugose. Glandole linfatiche ovunque molto ingrossate, piuttosto dure, mobili. Nell'apparato respiratorio segni di catarro bronchiale: l'espettorato non mostrava bacilli. Stato generale buono.

L'anammesi dice che la malattia cutanea datava da due anni ed era cominciata con chiazze pruriginose, rosse, secche ai polpacci, che dopo un transitorio miglioramento, si moltiplicarono ovunque e si estesero finchè in pochi mesi la dermatosi erasi già generalizzata.

Durante la degenza le condizioni della pelle rimasero a lungo immutate, poi furonvi alcune intensificazioni transitorie di rossore e di turgore, durante le quali si accrebbe anche la desquamazione. Infine si andò manifestando una pigmentazione diffusa, mentre col peggiorare dello stato generale (marasmo), i sintomi infiammatori cutanei si andarono attenuando.

Durante la malattia la febbre non aveva mai abbandonato l'inferma che finalmente morì dopo un anno e mezzo di malattia cutanea, a cagione di una broncopneumonite bilaterale.

Il sangue aveva mostrato in esami ripetuti durante la degenza una leucocitosi dovuta all'aumento relativo e assoluto dei monucleari.

L'autopsia e l'esame istologico scopersero tubercolosi di tutti i gangli linfatici, e tubercoli miliari nel fegato e nella milza che macroscopicamente erano apparsi normali: e si riscontrò ancora un'ulcerazione tubercolare nell'ileo: broncopneumonia nei due lobi inferiori del polmone.

Nella pelle istologicamente si riscontrarono qua e là tubercoli con cellule giganti e bacilli: i tubercoli giacevano nel corpo papillare e nello strato subpapillare, e in certi punti attorno ai follicoli pilari. Inoltre nel derma eranvi

gruppi di cellule epitelioidi, e linfoidi, e matzellen, e cellule pigmentifere numerose. Il derma reticolare era privo di pigmento e di infiltrati: nel pannicolo adiposo tra i lobuli grassosi atrofici si trovavano cellule connettivali in proliferazione.

L'epidermide in desquamazione con gli strati malpighiano e granuloso erano più o meno sviluppati a seconda dei vari punti delle sezioni.

***

Ed ora eccomi all'ultimo argomento che mi ero proposto di trattare.

Data la forma cutanea eritrodermia desquamativa da bacilli di koch e la tubercolosi concomitante di organi interni, potevo assimilare il caso mio ed eventualmente quello di Bruusgaard, alla pitiriasi rubra di Hebra?

Io penso di sì: per convincersi, occorre rifarsi dalla storia della pitiriasi di Hebra. È noto che fino a questo osservatore, i dermatologi per più generazioni descrissero *indifferentemente* sotto i titoli di *pitiriasi rubra* e di *eritrodermiti esfogliative,* malattie cutanee per lo più generali caratterizzate da rossore diffuso e da squame. F. Hebra separò da questo informe gruppo un tipo morboso, che da allora rimase la sola *pitiriasi rubra*: egli la tratteggiò magistralmente con linee che altri dermatologi con minutezza morfologiche abbuiarono talora, ma giammai cancellarono: ed oggi coll'allargarsi degli orizzonti della Clinica dermatologica il tipo si rafferma e si completa.

F. Hebra aveva rilevato in tre persone adulte (59, 54, 54) una eritrodermia diffusa generale (iniziatasi in taluna a chiazze), accompagnata da prurito intenso, da desquamazione quasi ovunque minuta forforacea, e di più in un caso da fatti essudativi, scarsi, in un altro da erosioni e ulcerazioni, nel terzo da infiltrati a nodi o a piastre e da una tumidezza diffusa.

La malattia decorse in tutti molto lentamente da un anno (2° caso) a quattro anni (1° caso) e a sette anni (3° caso) e finì per progressivo marasmo colla morte. L'autopsia rivelò in tutti e tre i casi tubercolosi polmonare.

Il mio caso appunto aveva presentato dal lato della cute oltre la eritrodermia e la desquamazione, (iniziatasi e chiazze) anche nodi e piastre e una tumidezza diffusa: all'autopsia mostrò una tubercolosi viscerale: Il decorso della malattia fu invero rapido relativamente alla manifestazione cutanea che durò seltanto 7-8 mesi. Ma potremo perciò negare l'identità della forma quando consideriamo la contingenze del nostro caso a cioè l'età dell'inferma, le condizioni del suo cuore e la molteplicità di localizzazioni viscerali del processo tubercolare? A me pare di no,. e quando si consideri con giusta larghezza di vedute un processo tubercolare, tenendo conto e dell'attività del virus e delle condizioni peculiari del soggetto colpito e dei diversi organi interessati ci si spiegherà anche perchè la pitiriasi rubra appaia nella casistica tanto variabile pure restando ferme a fondamento delle alterazioni cutanee la eritrodermia e la desquamazione poi l'esito letale e la tubercolosi interna.

Dico variabile in quanto la malattia fu trovata in tutti i sessi, in tutte le età, decorse ora rapida, ora lenta e lentissima, con tubercolosi polmonare soltanto o con tubercolosi di polmoni, di intestino, di peritoneo, di cervelletto, di ghiandole linfatiche, e l'esito fu sempre letale o per marasmo o per grave complicanza morbosa, specialmente per bronco-pneumonite. Chè tale è il quadro nosografico che si ricava dall'esame dei casi accertati della malattia, di quelli che anamnesticamente (nella famiglia) od obiettivamente *intra vitam* o alla necroscopia mostrarono oltre le lesioni cutanee caratteristiche sia dal lato clinico che anatomopatologico ed etiologico, anche lesioni viscerali di indubbia natura tubercolare, che facevano fede della infezione tubercolare anche se nella forma cutanea, come accadde a molti osservatori non fu possibile dimostrare il bacillo, il che non è sempre facile. Sono questi i casi di H. Hebra (1876), di Moore (1874), di Cahn (1883), di Schwimmer (1884,) di Elsemberg (1887), di Tommasoli (1890), di Petrini (1890), di Leviseur (1890), di Mackenzie (1890). di Jadassohn (1891), di Kopitowski e Wielowieyski (1901), di Tshlenow (1903), di Sellei (1901), di Kanitz (1906), di Halle (1907), di Müller (1907), di Fabry (1907), di Foster (1908); di fronte ai quali trovansi altri casi che secondo me non offrono garanzia di autenticità, perchè all'infuori dell'eritrodermia e della desquamazione non hanno alcun altro dato anamnestico clinico od obiettivo che permetta di aggregarli al gruppo: e questi casi dopo una durata varia finirono per lo più con guarigione: la tubercolosi non apparve mai neanche nel gentilizio: sono questi i casi di H. Hebra, Hutchinson, Fox, Brocq, Vidal, Duhring, Demitsch, Pye Smith, riportati già come dubbi nel lavoro di Jadassohn (1892) e poi i casi più recenti di Bruck, Elliot, Neumann, Jourdanet, Doutrelepont. Casi dubbi ripeto, a cagione di queste coincidenze, il cui valore non sfuggirà al lettore, decorso benigno con guarigione e assenza di tubercolosi nel soggetto e nei parenti; casi che se ammessi a cagione della manifestazione eritrodermica desquamativa (e si badi soltanto per questo) nella *pitiriasi rubra* indurrebbero in questa un secondo aspetto clinico quello della benignità e guaribilità, che io peraltro non sono disposto ad accettare.

Ed anche dal lato dei sintomi cutanei i casi sicuri di *pitiriasi rubra* sopraenumerati appaiono molto variabili perchè fermi restando, come si è detto, il rossore e la desquamazione, varia e l'intensità di colore e la qualità e quantità di squame, e possono apparire forme eczematodi umide, e ragadi, ed erosioni e ulcerazioni, e nodi, e pigmentazione, e infine atrofia (variazioni che già i tre casi clinici di F. Hebra avevano narrato) e ciò non parrà strano a chiunque, pratico di anatomia e patologia generale della dermatosi, consideri quali modificazioni deve subire una cute in preda a un processo infiammatorio specifico a lenta evoluzione, e quanti fattori d'indole meccanica, settica, ecc. possono entrare in campo per indurre a lor volta su una pelle ammalata modificazioni estrinseche al processo primitivo.

Anche dal lato istologico si trovava il mio caso a concordare coi reperti istologici della *pitiriasi rubra*, reperti pure moltissimo variabili a seconda dello stadio della malattia. Ora io non starò qui a riportare le descrizioni dettagliate di H. Hebra, Cahn, Elsenherg, Tommasoli, Petrini, Jadassohn, Sellei, Kopytowski et Wielowiesyki, Tschlenow, Halle, Müller, Fabry, Foster, Kanitz. Da esse appunto si desume complessivamente che in un primo periodo appare come conseguenza dello stato infiammatorio (il quale si manifesta per lo più rapido) una attività notevole dal lato dell'epidermide, addimostrata anzitutto dalle molte mitosi esistenti nella zona germinativa. Gli strati della zona cheratogena e specialmente il corneo appaiono aumentati di spessore: questo anzi si trova in desquamazione. Ma lo stato infiammatorio non si esplica soltanto con iperattività nutritiva e quindi con mitosi e desquamazione, con allungamento di zaffi malpighiani, ma anche con alterazioni nutritive da imbibizione dell'epidermide stessa la quale può mostrare quindi nello strato malpighiano le cellule rigonfie e prive di fibre epidermiche, nello stato granuloso deficiente o assente la cheratoialina (il che è conseguenza dell'imbibizione sierosa delle cellule malpighiane) e nello strato corneo cellule a nucleo colorabile. Naturalmente tutto ciò è variabile a seconda dei punti che si osservano, in quanto nell'uno si trova una lesione, nell'altro un'altra e varia mente associate. Nell'epidermide sonvi ancora leucociti migranti entro le lacune plasmatiche, dilatate da siero.

Ma ciò che più interessa è il derma, nel quale si trova un processo infiammatorio, che siede o nel dermapapillare e subpapillare, o nel derma subpapillare e porzione superiore del derma reticolare. Minore intensità, talora nessuna traccia di infiammazione si ha negli strati medio e profondo del derma e nel pannicolo adiposo. Questa infiammazione è rappresentata da infiltrati e da alterazioni vasali: in altri casi fu riscontrato anzitutto un infiltrato sieroso; gli infiltrati cellulari poi sono costituiti da cellule di diverso aspetto; tutti gli autori concordano nel mettere in prima linea le cellule piccole rotonde d'aspetto linfoide (le plasmacellule)r poi le cellule fisse polimorfe, le mastzellen, le cellule pigmentifere; tutti questi elementi più o meno abbondanti a seconda dei casi o dei punti che si osservano, sono diffusi o a focolai ben circoscritti per lo più perivasali o periglandolari o perifollicolari. Alcuni autori poi hanno trovato disseminate e anche talora aggruppate in piccoli nodi cellule epitelioidi e cellule giganti.

I vasi sono per lo più dilatati, multiplicati: i maggiori mostrano evidenti alterazioni delle pareti, che appaiono ispessite e infiltrate: e anche gli endoteli appaiono spesso rigonfi.

Ho detto che queste alterazioni si trovano per lo più nello strato subpapillare alto e infatti spesse volte le papille sono apparse soltanto rigonfie da edema, e d'altra parte una limitazione netta pare avere l'infiltrato dermico delle parti inferiori.

Quanto al connettivo e all'elastico, il primo appare ridotto a fine reticolo nella zona di massima infiltrazione, senza alterazioni colorimetriche e il secondo ridotto a poche fibre sconnesse e talora anche mancanti nei punti di massima raccolta di cellule.

Nel derma profondo e nel pannicolo adiposo si sono pure incontrati elementi scarsi di infiltrazione e nodi specialmente lungo i vasi e vicino ad organi glandolari, e alterazioni vasali importanti.

Tanto nelle parti alte del derma quanto nelle profonde si è trovato pigmento in copia.

Da questo stato strutturale per gradi successivi, e il lettore comprende quanto variabili, si passa allo stato atrofico che si rivela dal lato dell'epidermide con assottigliamento notevole di questa in tutti i suoi strati e comparsa di zaffi malpighiani.

Dal lato del derma con scomparsa degli infiltrati cellulari liberi (linfociti, plasmacellule) prima, tanto che ne residuano soltanto le cellule fisse fibroplastiche, poi con scomparsa anche di queste, sicchè ne resti un tessuto fibroso, che alcuni autori hanno confrontato a quello della sclerodermia; e i vasi pure tendono a chiudersi, a sclerosarsi, a scomparire.

Il mio caso che aveva alterazioni cutanee recenti presentava appunto dal lato dell'epidermide una notevole attività proliferativa, e però anche un certo di atrofia, degli zaffi malpighiani per la quale eravi da tener conto senza dubbio dell'età dell'inferma. Nel derma sub-papillare e reticolare poi, appariva una infiltrazione diffusa o a focolari dovuta specialmente a plasmacellule localizzate spesso attorno ai vasi e a follicoli glandolari, poi cellule fisse, cellule pigmentifere, mastzellen, e cellule epitelioidi e giganti. Anche i vasi mostravano qua e là ispessimento di pareti.

Conclusioni.

Il mio caso, quindi, secondo ho descritto, permette di asserire che esiste una tubercolosi cutanea a caratteri di eritrodermia e sfogliativa generale, pruriginosa, la quale può insorgere nella sindrome pseudoleucemica tubercolare di Sternberg, e aggiunge quindi una varietà clinica di manifestazioni cutanee complicanti questa malattia a quelle descritte da Grosz, Bloch, Kreibich, cioè:

1° Formazione di nodi di colore rosso cupo di volume vario, da una lenticchia a una avellana, immersi nella pelle o procidenti, molli, integri o erosi, la cui base anatomica è granulomatosa.

2° Formazione di orticaria, papule pruriginose, eritemi, edemi, bolle ecc.

Il mio caso però è da assimilare alla *pitiriasi rubra* di Hebra, che ormai devesi ritenere in base all'esame dei casi della letteratura come malattia tubercolare della pelle nella quale non è sempre facilmente dimostrabile il bacillo proveniente da focolai tubercolosi di organi interni o di gangli.

***

Ringrazio il Direttore della Clinica, prof. Majocchi, di avermi confortato di preziosi consigli nello studio del caso.

Bologna, marzo 1910.

BIBLIOGRAFIA.

BLOCH. *Erytema toxicum bullosum und Hodgkinsche Krankheit (Sternbergsche chronisch-entzündliche Form der Pseudoleukämia).* Archiv f. D. u. S., 1907.

BROCQ-VIDAL. *Pityriasis rubra.* Arch. gén. d. M., 1884.

BRUCK. *Pityriasis rubra.* Société berlinoise de dermatologie, ref. Annales de D. et de S., 1893.

BRUUSGAARD. *Erythrodermia exfoliativa universalis tuberculosa.* Archiv für D und S., 1908.

BUSCHKE. *Ueber Prurige lymphatica.* Deutsche mediz. Wochens., 1902.

C. CAHN. *Ueber Pityriasis rubra.* Diss. Würzburg, 1884.

DEMITSCH. *Pityriasis rubra.* Peter. med. Wochen., 1885.

DUHRING. *Clinical Lecture on diseases of the Skin.* Phil. med. Times, 1879-80.

DOUTRELEPONT. *Beitrag zur Pityriasis rubra (Hebra).* Archiv f. D. und S., 1900.

ELLIOTT. *Cas probable de pityriasis rubra de Hebra.* The New York Dermat. Society, ref. Ann., 1894.

ELSENBERG. *Pityriasis rubra universalis.* Archiv. f. D. und S., 1887.

FABRY. Nachtrag zu der Arbeit von O. MÜLLER: *Ein Fall von Pityriasis rubra Hebrae mit Lymphdrüsentuberkulose.* Archiv. f. D. und S., 1908.

FAGGE. *Pityriasis rubra.* Guy's Hosp. Report, 1868.

FOSFER. *Beitrag zur Kenntnis des Pityriasis rubra Hebra.* Archiv f. D. und S., 1908.

G. H. FOX. *Pityriasis rubra.* Archiv f. D. und S.. 1874-75.

GROSZ. *Ueber eine bisher nicht beschriebene Haut-Erkrankung (Lymphogranulomatosis cutis).* Ziegler's Beiträge, 1906.

JADASSOHN. *Ueber die Pityriasis rubra und ihre Beziehungen zur Tuberculose* Archiv für D. und. S., 1892-893.

JOURDANET. *Un cas de pityriasis rubra chronique grave (type Hebra).* Annales de Dermat., et de Syph., 1900 p. 1067.

KANITZ. *Beitrag zur Klinik, Histologie und Pathogenese der Pityriasis rubra (Hebra).* Archiv f, D. und S., 1906.

KREIBICH. *Ueber Hautveränderungen bei Pseudoleukämie und Leukosarkomatose,* Archiv f. D. und S, 1908.

A. HALLE. *Ueber einen Fall von Pityriasis rubra (Hebra).* Archiv f. D. und S., 1907, 3.

F. HEBRA. Bericht der allg. Wien. Krankenh., 1874; id. id., 1876; id. id., 1877; id. id., 1878.

H. HEBRA. *Pityriasis rubra.* Archiv. f. D. und S., 1876.

H. ECHT. *Ueber Lynphogranuloma.* Archiv. f. Derm. und Syph., 1909.

HUTCHINSON. *On certain rare diseases of the skin Clinical Lectures on certain rare skin diseases,* 1879.

KOPYTOWSKI und WIELOWIESYKI. *Beitrag zur Klinik und pathol. Anat. der Pityriasis rubra Hebrae.* Archiv f. D. und S., 1901.

LEVISEUR. *Pityriasis rubra.* Journal of cut. a. ven. dis., 1890.

ST. MAKENZIE. *Ueber Dermat exfol. univers.* Monat. f. prakt. Derm., 1890.

MIGLIORINI. *Contributo alla conoscenza delle manifestazioni pseudoleucemiche della pelle.* Giornale it. d. m. v. e d. p., 1907.

V. MOORE. *Pityriasis rubra.* St. Barth hosp. Report, 1874.

MÜLLER. *Ein Fall von Pityriasis rubra Hebra mit Lymphdrüsentuberkulose.* Archiv f. D. und S., 1907.

NAEGELI O. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* Von Weit, Leipzig, 1908.

NEUMANN. *Pityriasis rubra.* Société Viennoise de Dermat., ref. Ann., 1897.

PETER. *Ueber Pityriasis rubra und die Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Pseudo-laukämie.* Dermat. Zeitsch., 1894.

PETRINI. Congrès intern. de Derm., Paris, 1890.

RIEHL. Verh. d. Wien. derm. Ges., 1908.

SELLEI. *Die Pityriasi rubra (Hebra).* Archiv f. D. und S., 1901.

PYE SMITH. *Pityriasis rubra.* Guy's Hosp. Reports, 1880-81.

SCHWIMMER. *Zur Diagnostik der Pityriasis rubra univers.* Pest. med. chir. Pr., 1884.

STERNBERG. *Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates.* Ergebnisse der allgemeine Path. und pathologische Anat., 1903.

TOMMASOLI. *Beitrag zur Histologie der Pityriasis rubra.* Monat. f. pr. D., 1890.

TSCHLENOW. *Ein Beitrag zur Kenntniss der Pityriasis rubra Hebra.* Archiv f. D. und S., 1903.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DI FIRENZE
diretto dal Prof. sen. P. GROCCO

Sopra un caso di calcificazioni multiple del cellulare sottocutaneo di origine sifilitica

pel dott. G. STRADIOTTI, primo assistente ordinario della Clinica.

(Continuazione e fine, vedi fasc. 6).

Non v'ha dubbio che fra tutte queste diverse alterazioni quella che maggiormente richiamava su di sè l'attenzione era la lesione vasale, sia per estensione, sia per grado. Alla stregua di questa considerazione il quesito diagnostico veniva a circoscriversi a quei processi morbosi il cui substrato anatomo-patologico comporta un'alterazione vasale così diffusa e così preponderante quale si aveva nel caso nostro. E principalmente dovevano essere tratte in discussione l'*arteriosclerosi comune*, la *sifilide vasale*, la *periarterite nodosa* nonchè le alterazioni vasali che sogliono accompagnare la *sclerodermia.*

Se non che i criteri istologici che noi possediamo per riconoscere e differenziare fra loro codeste lesioni vascolari devesi convenire che hanno tutti un valore molto relativo. Si può dire infatti che nel complesso in queste forme si ritrovano sempre le medesime alterazioni; e se certi caratteri sogliono essere più marcati in alcune di esse, ciò nondimeno possono incontrarsi anche nelle altre e le differenze essendo essenzialmente di grado sono meno sicure ad invocarsi come criteri differenziali.

Basterà richiamare qui, per esempio, l'opinione del Baumgarten che una arteriosclerosi incipiente può rassomigliare molto ad una sifilide vasale progredita e quella di Edgren, il quale considerava addirittura le lesioni sifilitiche dei vasi, dal punto di vista anatomico, come una arterite semplice, òssia come una volgare arteriosclerosi, di cui la sifilide rappresenterebbe il movente eziologico. La stessa forma di endarterite obliterante, che l'Heubner diede come caratteristica della sifilide, non è considerata come tale da tutti e Ziegler, Siemerling, Friedländer, Schultze ed altri si sono espressi contro la specificità di tale lesione.

Più caratteristica della sifilide sarebbe la forma di periarterite gommosa di Baumgarten, in cui le pareti vasali si trovano infiltrate di noduli contenenti cellule giganti e coi caratteri delle gomme miliariche. La maggior parte anzi degli AA. attribuiscono ad essa molto valore diagnostico e Nagano, Abramow ed altri ne hanno pubblicato casi in cui dalla presenza delle gomme si andava fino alla calcificazione delle pareti vasali. Ma questa forma non è frequente ad incontrarsi neppure nella sifilide vasale conclamata ed i vasi più piccoli in particolare non sono terreno propizio per questa alterazione.

La stessa mesarterite di cui l'Heller volle fare un segno proprio in particolare dell'aortite sifilitica e ritenne completamente distinta dal lato istologico dalle lesioni arteriosclerotiche banali, fu riscontrata dal Ponfick anche in certi alcoolisti e Ziegler stesso, al pari di Marchand e Torel, non le attribuì alcuna specificità istologica.

Ancora meno netti sono i caratteri anatomici della *periarterite nodosa*. Già uno dei primi casi descritti, quello di Kussmaul e Maier, dove si trovava un forte inspessimento fibroso delle pareti vasali e frequenti fatti di trombosi, fece sospettare fortemente anche a Virchow la natura sifilitica. Versé riferisce di un individuo in cui la sifilide aveva preceduto indubbiamente e che morì a 33 anni offrendo, oltre i segni di una ragguardevole arteriosclerosi, una quantità di piccoli aneurismi disseminati lungo il decorso di molte arterie (eccettuate le cerebrali); quadro anatomico che egli ascrive alla periarterite nodosa.

Nel caso di Schmorl sotto la pelle esisteva una quantità di noduli: uno di questi estirpato offriva le lesioni comunemente qualificate come periarterite nodosa. Orbene fu fatta un'intensa cura specifica e quei noduli svanirono. Due anni più tardi la donna venne a morte e all'autopsia fu riscontrato che ogni segno di periarterite era scomparso e solo negli organi interni esistevano piccoli focolai cicatriziali.

In un caso del Meier, i sintomi della periarterite nodosa si iniziarono pochi mesi dopo lo sviluppo di un'infezione celtica e la sifilide aveva preceduto del pari nei casi di Schreiber e di Balzer, così come la sifilide ereditaria risultava almeno probabile in quello di Krzysrkowski. Graf stesso, per quanto non ammetta la sifilide come causa comune della periarterite nodosa in base alla considerazione che in un caso solo, quello di Weichselbaum, erano prese le arterie cerebrali, tanto comunemente offese invece nella sifilide, non la può escludere in modo assoluto neppure nel proprio caso; anzi consiglia in ogni circostanza simile di tentare una cura antisifilitica.

Oltre a ciò, accanto ad osservazioni in cui la lesione rivestiva carattere di cronicità e si accompagnava a formazione di aneurismi miliarici, ve ne hanno altre, come ad esempio quella di Ferrari, in cui gli aneurismi mancavano completamente, rare erano le trombosi e invece si aveva predominio dei fatti degenerativi nel campo della tunica media (necrosi da coagulazione?) e segni, anche riguardo al decorso clinico, di un processo piuttosto violento e relativamente rapido, accompagnantesi con febbre alta e sintomi di nefrite emorragica.

Da questi pochi accenni si comprende come difficilmente si potrebbe isolare dall' insieme delle descrizioni un quadro di lesioni caratteristico della periarterite, sotto il qual nome è a credersi che siano state descritte forme di natura assai diversa e specialmente delle sifilidi arteriose.

Nel caso nostro poi non è inopportuno di ricordare anche le alterazioni vasali della *sclerodermia;* prima di tutto perchè questa è altra delle malattie in cui il substrato anatomo-patologico implica una larga partecipazione morbosa dei vasi e poi perchè segni manifesti di una lesione della pelle, che poteva qualificarsi come di carattere sclerodermico, si avevano nel nostro paziente soprattutto in corrispondenza delle parti distali degli arti: e si noti che per quanto i noduli ed i vasti infiltramenti calcificati, di cui il paziente era portatore, non appartengano in realtà al quadro comune della sclerodermia, pure in qualche circostanza simile associazione fu veduta e Weber descrisse un caso in cui, oltre ai segni di una sclerodattilia con fenomeni vasomotorii spiccati (cianosi, raffreddamento, ecc.) si aveva anche la presenza alle dita di noduli calcarei della pelle molto dolenti. E casi analoghi a questo riferirono anche Wildbolz e Lewandowsky.

Orbene le alterazioni vasali che i vari AA. descrivono nella sclerodermia, sono talora singolarmente estese e profonde. Esse riguardano tanto i piccoli quanto i grossi vasi ed il fatto predominante è l'ispessimento delle loro pareti, che talora si fa più a spese della tunica intima, tal'altra più dell'avventizia. Nell'intima l'endotelio può mostrarsi molto proliferato e si può giungere sino alla obliterazione del vaso, così come in certe osservazioni sono registrati invece fatti di dilatazione vasale (Ehrmann e Fick). Anche l'infiltrazione delle pareti vasali per opera di cellule rotonde è sovente ricordata (Zrzysztalowicz, Dietschy). Tali lesioni possono riguardare finalmente, oltre la pelle, anche i muscoli (Thibièrge, Dietschy) e in qualche caso l'alterazione poteva proprio dirsi universale; tant'è che Vidal, Wolters, Dinkler, Notthaft ed una intera serie di altri AA. attribuiscono il quadro della sclerodermia senz'altro alle lesioni vasali.

Anche qui però è mestieri ripetere quanto fu detto a proposito delle altre forme e cioè che nessun dato isto-patologico sicuro ci porge il mezzo di differenziare le lesioni vasali della sclerodermia dalle altre che abbiamo dianzi contemplate, con cui hanno comuni l'estensione, il grado ed i caratteri istologici fondamentali. Nel nostro caso quindi il reperto microscopico, se da un lato aveva giovato a semplificare e a ridurre a un piccolo numero di forme le congetture diagnostiche più probabili, non forniva però nessun responso decisivo in favore di alcuna di esse.

Tuttavia l'arteriosclerosi comune appariva poco probabile per il fatto che i fenomeni reattivi dominavano troppo, non solo intorno ai vasi e nello spessore delle loro pareti, ma anche a distanza da essi. Infatti quà e colà nel mezzo dello stroma connettivale del nodulo si avevano abbondanti accumuli di cellule linfoidi la cui presenza non sarebbe troppo facilmente giustificabile, nel grado in cui si rivelava, con un processo a sede essenzialmente vasale qual'è la comune arteriosclerosi. Inoltre molti piccoli vasi o mostra-

vano in atto o portavano i segni di una pregressa infiltrazione parvicellulare ed anche là dove le pareti arteriose si offrivano in degenerazione ialina eravamo sicuri che a quello stadio aveva preceduto una fase di copiosa infiltrazione delle pareti. In alcuni vasi poi di calibro discreto se l'infiltrazione mancava a livello delle tuniche interne non mancava però nell'avventizia e quivi si aveva a maniera quasi nodulare, fatto che, se può darsi anche nell'arteriosclerosi comune, non è però in essa di abituale osservazione.

Questi caratteri invece sono quelli che s'incontrano più comunemente nelle forme sifilitiche ed in favore di questo concetto militava anche l'abbondanza delle cellule plasmatiche nei focolai d'infiltrazione perivasale; reperto a cui non è il caso di attribuire un valore esagerato, ma che, per comune esperienza, a parità di condizioni depone più per una forma sifilitica che d'altra natura.

Nel nostro caso però non avevamo argomenti decisivi per respingere anche il concetto di una periarterite nodosa; ma dato che questa forma anatomica è qualche volta, e forse sovente, di origine sifilitica, anche volendo adottare tale denominazione ciò non conduceva necessariamente ad escludere almeno il dubbio della natura sifilitica dell'affezione.

Perciò considerato che alcuni dati dell'osservazione microscopica facevano allontanare dal concetto di una semplice arteriosclerosi; che la periarterite nodosa, che qui si poteva ammettere in base al quadro istologico, ha legami talora molto stretti coll'infezione sifilitica; che l'insieme dei caratteri anatomici nel nostro caso era in particolare favorevole all'ipotesi della sifilide vasale, l'alternativa diagnostica si riduceva più specialmente a decidere fra questa forma e quelle alterazioni vasali che sogliono accompagnare le manifestazioni sclerodermiche.

In tali condizioni d'incertezza e non potendosi d'altronde dimenticare del tutto anche il precedente di un'ulcera sofferta dal paziente nella prima età e giudicata allora come sifilitica, il tentativo di una cura specifica nel nostro caso, più che essere giustificato, si imponeva. E la cura fu energicamente attuata col seguente risultato. Dopo 8 frizioni mercuriali ogni dolorabilità locale alla pressione era scomparsa a livello dei noduli e delle larghe placche di infiltrazione, dove dapprima era più marcata, in ispecie nelle parti periferiche. Dopo alcune altre frizioni il paziente stesso ebbe a notare un'evidente riduzione di volume di alcune delle zone infiltrate, ma più di tutto la comparsa a livello di esse di rumori di scroscio mai prima d'allora avvertiti e provocabili con tutta facilità con semplicissime manovre di palpazione; fatto che era dovuto con ogni verosimiglianza al riassorbimento del tessuto interposto fra i diversi noduli calcarei. Alla 18ª la serie delle frizioni dovette essere interrotta per lo spazio di 20 giorni per la comparsa di una emoftoe imponente. La cura specifica fu poscia ripresa e ancora con crescente

risultato. In progresso di tempo alcuni noduli più piccoli tanto si ridussero da non rimanerne che traccie a mala pena reperibili nel cellulare sottocutaneo, ed oggi si contano sotto la pelle non più di 3 focolai, di volume ormai stazionario, che rappresentano le maggiori masse infiltrate di prima, assai ridotte di volume. Oltre a ciò, fatto notevolissimo, di pari passo colla scomparsa o colla regressione degli infiltramenti sottocutanei si ottenne in breve tempo, più che un miglioramento, la completa guarigione dei fenomeni articolari, dei leggeri disturbi nevritici, dei fenomeni vasomotorii, di quei fatti trofici della pelle che riproducevano il quadro della sclerodattilia e finalmente la stessa glicosuria, che prima si presentava anco per lievi disordini dietetici, attualmente si può dire ridotta nei confini di una glicosuria alimentare quasi fisiologica.

Porterebbe troppo in lungo il voler commentare l'importanza di questi risultati, i quali si presterebbero ad interessanti considerazioni intorno alle conseguenze che una stessa infezione attraverso ad alterazioni vasali diffuse può determinare sopra varii apparati, così da creare simultaneamente nello stesso individuo fatti di glicosuria, di sclerodattilia, d'asfissia locale, di nevrite, d'artrite cronica e di calcificazione del cellulare ipodermico.

Tralascio queste considerazioni per riferire un ultimo dato di fatto che recentemente potei aggiungere a complemento dello studio del caso e cioè la prova del Wassermann, che riuscì spiccatamente positiva. Questo reperto viene, secondo il mio avviso, a rafforzare le deduzioni anatomo-patologiche e d'ordine terapeutico già esposte in maniera da eliminare ogni dubbio intorno alla natura sifilitica dell'affezione. Così possiamo dire che il quadro morboso della sifilide già estremamente multiforme e vasto può in via eccezionale comprendere sotto di sè, come manifestazioni tardive, anche certe alterazioni necrobiotiche del tessuto cellulare sottocutaneo, a cui può conferire uno speciale carattere clinico ed anatomo-patologico il processo di calcificazione.

BIBLIOGRAFIA.

O. M. Chiari. Zeitschrift für Heilkunde, Suppl. Heft, 1908.
Baumgarten. Virchow's Archiv. Bd. 73.
Edgren. *Die Arteriosclerose.* Leipzig, 1899.
Ziegler. *Trattato d'anatomia patologica.*
Siemerling. Archiv. für Psichiatrie, 1890.
Friedländer. Centralbl. für med. Wiss., 1876.
Schultze. Archiv. für Psichiatrie, 1877.
Nagano. Virchow's Archiv., 1901, Bd. 164.
Abramow. Ibidem, 1902, Bd. 168.
Heller. Verhand. d. path. Gesell., Cassel, 1903.
Ponfick, Marchand, Torel. Ibid.
Kussmaul e Maier. Deuts. Archiv. f. klin. Med., Bd. I.
Versé. Münch. med. Woch., 1905.

SCHMORL. Verhand. des Deut. path. Gesellsch., 1903. Discussione.
GRAF. Ziegler's Beiträge, Bd. 19.
MEYER. Virchow's Archiv., 1874.
SCHREIBER. Inaug. Dissertat., 1904, Königsberg.
BALZER. Archives de Physiologie, Bd. XII.
KRZYSRKOWSKI, cit. da VERSÈ.
FERRARI. Ziegler's Beiträge, Bd. 34.
WEBER. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1878.
WILDBOLZ. Archiv. f. Dermat., 1904, Bd. 70, pag. 435.
LEWANDOWSKY. Virchow's Arch., Bd. 181, fasc. 1.
EHRMANN E FICK. *Kompendium der sp. Hystopath. en.* Wien, 1906.
ZRZYSZTALOWICZ. Monatsheft f. prak. Derm., Bd. 42, pag. 143.
DIETSCHY. Zeitschs. f. klin. Med., 1907, Bd. 64, pag. 377.
THIBIÈRGE. Rev. de Méd., 1890, pag. 291,
VIDAL. Soc. des Hôpitaux de Paris, 1875.
WOLTERS. Arch. f. Dermath., 1892, pag. 114.
DINKLER. Deut. Archiv. f. kl. Med., Bd. 48, pag. 514.
NOTTHAFT. Zentral. f. all. Path., 1898, pag. 870.

IV.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretta dal Prof. E. MARAGLIANO

Azione di estratti ricavati da tumori maligni sull'endocardio

per il dottor LUIGI PANICHI, preparatore e docente;
e R. VARNI, laureando in medicina e chirurgia.

In altra pubblicazione (1) uno di noi (Panichi), insieme al signor C. Guelfi laureando in medicina, si occupò del problema riguardante la produzione sperimentale dell'endocardite tossica per mezzo di materiale biochimico, ricavato da tumore maligno umano, tenuto in infusione. Già allora nella mancanza di risultati decisivi per alterazioni evidenti e gravi venne accennato che avrebbe potuto essere raggiunto un effetto più utile usando materiale più attivo, ricavato dallo stesso tumore ma sottoposto a trattamento più efficace. L'ipotesi appariva giustificata ed accettabile se si considera che precisamente in quelle esperienze, riferite nella pubblicazione sopracitata, si ebbe reperto istopatologico solo con polvere cancerigna sospesa in acqua e non con semplice infuso di tumore.

Del fatto si dava un'interpretazione verosimilmente giusta, pensando che tanto con acqua salata quanto con acqua distillata poca sostanza estrattiva viene ricavata dalla massa neoplastica, mentre con la polvere cancerigna, sia pure che di questa venga iniettata minima parte (quella che si diffonde dal precipitato nel

liquido soprastante), il materiale attivo è più facilmente messo in libertà per le manipolazioni diverse della preparazione. Un altro dato, al quale in quelle ricerche non si dette lo svolgimento necessario, è quello che si riferisce alla durata della esperienza: sembra logica l'ipotesi che la limitata reazione dell'endocardio allora ottenuta avrebbe potuto raggiungere un grado maggiore, se più lunga fosse stata la permanenza in vita del coniglio in esperimento. Dei due fattori che nelle ricerche di Panichi e Guelfi reclamavano un ulteriore studio, cioè *materiale più attivo e durata dell'esperienza più lunga*, esponiamo subito come fu modificato il primo: ci siamo proposti di ricavare dai tumori maligni un materiale se non più attivo, almeno una sostanza che rassicurasse sulla sua costituzione per quella che contenesse maggiore quantità di tessuto adoperato.

A tale scopo sottoponemmo singoli tumori, di cui daremo informazioni relative più sotto, al trattamento comune che viene usato per estrarre dai tessuti e dagli organi i *nucleoproteidi* e i *nucleoistoni* (2).

Per la tecnica di siffatto procedimento, avuto il pezzo patologico, sempre al riguardo da possibili inquinamenti batterici, si tagliava in piccole porzioni della grandezza di fagiuoli, e si lavavano questi ripetutamente in soluzione al 0.98 % di Na.Cl. Assicurato che il lavaggio avesse asportato tutto il sangue, si pestava il materiale cancerigno in mortaio (preventivamente sterilizzato), insieme a polvere di vetro.

La poltiglia viene ripresa dal mortaio con l'aggiunta di tre o quattro volumi di acqua distillata e sterilizzata per trasportarla in un erlenmeyer sterile, nel quale si versano pochi centimetri cubici di carbonato sodico in soluzione sterile al 10 %. Il materiale complessivo veniva lasciato per 24 ore in ghiacciaia, ma non in riposo, perchè invece era sottoposto spesso a movimenti per essere rimescolato. È opportuno che si dica di avervi aggiunto qualche goccia di formalina in soluzione al 4 % per meglio mettersi al riparo da possibili ed eventuali inquinamenti. Trascorso il tempo delle 24 ore nella ghiacciaia, si filtrava attraverso carta porosa in duplice strato su imbuto sterile, avendo cura di frapporre vari strati di garza fra carta e imbuto, per facilitare la filtrazione, che sarebbe rimasta ostacolata da aderenze della carta al vetro.

La filtrazione veniva ripetuta per avere filtrato limpido: a questo, raccolto in vaso cilindrico sterile, veniva aggiunto, secondo Huiskamp, tanto cloruro di calcio, quanto ne occorreva per averlo in concentrazione all'1 per 1000. Ne seguiva intorbidamento del liquido, che raggiunto il massimo dopo circa dodici ore determinava precipitazione al fondo del **nucleoistone** combinato al calcio.

Il materiale così depositato veniva ripreso, decantando il liquido che soprastava, previa o no azione dissolvente dell'ammoniaca; che non sempre si fece agire sull'estratto.

Il liquido decantato serviva per la preparazione del *nucleoproteide*: per la quale si aggiungeva acido acetico diluito all'1 % fino a reazione acida dello stesso liquido (Wooldridge). La sostanza ricavata era costituita dal materiale che precipitava, e che si riprendeva per decantazione del liquido.

I due precipitati così ottenuti, e che corrispondevano al prodotto istonico il

primo, e al materiale proteide il secondo, ci hanno servito, usandoli diluiti in brodo od in acqua fisiologica, per le varie esperienze del presente studio diretto ad indagare se e quale azione possano esercitare sull'endocardio prodotti estratti da tumori maligni.

Riguardo all'altro dato, che ci parve opportuno fosse da modificarsi nelle esperienze di Panichi e Guelfi, verrà detto più sotto con esattezza, nel riferire i protocolli dei singoli esperimenti. Per questi furono usati conigli del peso medio di kg. 1.500 e in due gruppi eguali per numero, di cinque animali ciascuno, vennero sottoposti alle iniezioni di estratto: sono cinque conigli, che sopportarono il nucleoproteide, e cinque il nucleoistone.

Tanto per l'una quanto per l'altra sostanza la via di introduzione fu la vena marginale dell'orecchio; tanto per l'uno quanto per l'altro materiale, allo scopo di produrre soluzione di continuità sull'endocardio, che facilitasse l'esplicarsi dell'azione del fattore biochimico, fu immesso nel circolo sanguigno, pure per la vena marginale dell'orecchio, e contemporaneamente all'estratto, polvere di carbone sterile. Questa non solo fu preparata con fine triturazione, ma, per evitare che qualche particella rimasta non troppo piccola occludesse il lume della siringa (un comune ago di Pravatz di media grandezza), fu messa in acqua fisiologica. Per precipitazione dei granuli più pesanti si formava un deposito al fondo del tubo, e per la esperienza veniva usato il liquido soprastante torbido. L'aggiunta del liquido con sì fatta sospensione di polvere di carbone non oltrepassava per quantità quella necessaria per rendere bruna la soluzione dell'estratto cancerigno. Preparato così il materiale da iniettare, prima di riferire sui singoli esperimenti, ci intratteniamo ancora per informare sulle residuali parti che riguardano il dispositivo delle esperienze e della ricerca.

L'animale iniettato, se non moriva subito per l'azione dannosa dell'estratto, era lasciato in vita per un tempo vario, durante il quale riceveva o no nuove iniezioni. Quando si credeva opportuno di porre termine all'osservazione, il coniglio veniva ucciso con un colpo sulla nuca. Alla morte dell'animale se ne praticava la necroscopia per constatare se e quali lesioni presentavano i vari organi. Particolare cura si ebbe nel distaccare il cuore dai grossi vasi, i quali non venivano tagliati se prima non si prendeva per ogni caso un saggio di sangue (qualche centimetro cubico) dalla cava inferiore per metterlo in brodo allo scopo di stabilirne la sterilità o meno, dopo averlo lasciato in termostato per lo spazio di tempo non superiore ai 15 giorni.

Fissammo un tempo così lungo, perchè talora i germi attenuati ritardano nello sviluppo.

È bene che si dica subito di non aver tenuto conto degli animali il cui sangue si dimostrò infetto; infezione che magari avrebbe potuto aggiungersi al momento della necroscopia, ma che pure non poteva escludersi fosse accaduta durante la iniezione dell'estratto, per quanto in tale pratica si usasse materiale sterile (constatato prima dell'uso) e ogni precauzione per ovviare ad inquinamenti.

Per l'ulteriore studio del cuore ci attenemmo alla tecnica tanto bene precisata dal De Vecchi stesso (3); e a quella illustrazione si può riportare chiunque avesse vaghezza di conoscerla nei particolari.

Diremo solo che per il liquido fissatore si usò la formalina al 4 %, per l'inclusione la paraffina; quali liquidi coloranti ci servirono l'ematossilina (Delafield) con l'eosina e la soluzione acquosa di safranina. Non si fece ricorso a varietà di metodi nella tecnica di laboratorio, perchè le esperienze, delle quali riferiamo subito i protocolli, non avevano sicurezza di effetto positivo: qualora questo in modo certo e ripetuto si fosse raggiunto, allora sarebbero stati ampliati i metodi opportuni per l'esame del materiale anatomico.

21 marzo 1909, ore 10. Coniglio primo. — Peso kg. 1.400, temp. ret. 38°.6. Nella vena marginale del padiglione dell'orecchio si iniettò soluzione di nucleoproteide di un sarcoma a piccole cellule rotonde operato nella R. Clinica chirurgica universitaria. Il materiale risulta composto di mezzo cmc. di nucleoproteide in soluzione, cui si aggiunge carbone, e di un cmc. di brodo sterile. Del nucleoproteide in questione un esame microscopico non lascia vedere germi.

Per circa un minuto dalla iniezione il coniglio non manifesta alcun segno esteriore di sofferenza; poi tutto ad un tratto presenta una frequenza maggiore del respiro con incertezza di movimenti. La temperatura grado grado scende, sì che dopo circa dieci minuti raggiunge i 37° e vi si mantiene.

Alla sera, ore 18, la temperatura era di 37°; l'animale si mostrava meno depresso, sebbene non avesse mangiato durante tutto il giorno.

22 marzo, ore 10, il coniglio migliora, mangia; temp. 38°, ore 18 temp. 39°.

23 marzo, ore 10, temp. 38°.5; ore 18 temp. 38°.5. Il coniglio non sembra sofferente, mangia, si muove liberamente; pesa kg. 1.400.

24 marzo, ore 9, temp. 38°5. Viene iniettato ancora mezzo cmc. di soluzione dello stesso nucleoproteide con un cmc. di brodo sterile, e con piccola quantità di polvere di carbone in sospensione.

Per vari minuti l'animale non dà segni di sofferenza: presto però si mostra irrequieto, con movimenti inceppati. Gli arti reggono a stento il peso del corpo: si ripete lo stesso stato di abbandono progressivo, la temperatura discende. Alle ore 9 ¼ è scesa a 36°, alle 11 ½ sale a 36°.5. Alle ore 17 la temperatura si eleva a 38°.9: il coniglio si può muovere, ma si nota ancora una certa limitata incertezza; ha mangiato pochissimo.

In seguito il coniglio non presenta segni di sofferenza.

20 maggio, temp. 38°7, peso kg. 1.410. Si uccide con un colpo sulla nuca. Alla sezione nulla di anormale. Si mette il cuore in formalina. Sulla tricuspide, e più precisamente sul pizzo valvolare interno, si nota che, sul margine libero, fa rilievo un corpo piccolo quanto un grano di miglio, grigio-roseo, molle, a superficie ineguale granulosa, abbastanza aderente, tanto che non se ne distacca per tentativi ripetuti di trazione non esagerata; evidentemente si tratta di trombo.

Esame microscopico. — Il tessuto valvolare che corrisponde al trombo, si presenta alterato sia nell'endotelio, sia nello stroma: quello è mancante in alcuni punti, in altri è ricoperto da fibrina e globuli rossi; questo è aumentato di spessore con aspetto omogeneo, qua e là con vacuoli, con pochi nuclei dei quali alcuni male coloriti. Nelle parti limitrofe a quelle che corrispondono all'impianto del trombo, lo stroma della valvola presenta lacune fra i fasci connettivali (edema) con qualche raro globulo bianco immigrato a nucleo polimorfo, e con qualche mononucleato. Il trombo nei suoi elementi costitutivi ha globuli rossi ancora ben conservati.

31 marzo. Coniglio secondo. — Ore 10. Peso kg. 1.300, temp. 38°.6. Si fa una iniezione nella vena marginale con nucleoistone in soluzione preparata secondo il metodo di Huiskamp da un sarcoma (vedi caso precedente).

La soluzione di nucleoistone (½ cmc.) viene diluita in un cmc. di brodo sterile, e vi si aggiunge polvere di carbone sterile in sospensione.

L'esame microscopico del nucleoistone fatto in precedenza dimostra assenza di germi.

Dopo mezzo minuto si comincia a notare irrequietezza nell'animale, che poi diviene dispnoico, compie movimenti incoordinati, con le gambe divaricate, sì che

il coniglio poggia sull'addome, poi si ripiega sopra sè stesso, si contorce. La dispnea diviene intensissima, e l'animale, emesso un grido acutissimo, muore dopo circa dieci minuti dalla praticata iniezione.

31 marzo. CONIGLIO TERZO. — Ore 10 ¼. Temp. rettale 38°.9. Peso kg. 1.450. Si inietta nella vena marginale ½ cmc. di soluzione di nucleoistone (vedi ancora sarcoma precedente) diluito in un cmc. di brodo sterile con aggiunta di piccola quantità di carbone polverizzato e sterilizzato.

Dapprima il coniglio non dà nessuna manifestazione di sofferenza, ma dopo quattro o cinque minuti dimostra irrequietezza, ha lieve dispnea, sì che cerca di accompagnare gli atti respiratori elevando ed abbassando il collo facendo sforzo sugli arti anteriori rigidi. Questo periodo però è breve; il coniglio riesce ben presto a riprendere la libertà dei movimenti, la dispnea diminuisce e poi cessa. La temperatura è di 38°.7.

4 aprile. Il coniglio come nei giorni precedenti sta bene.

Si procede ad una nuova iniezione endovenosa dello stesso materiale, ma con una quantità doppia di nucleoistone. Anche questa volta il coniglio non manifesta alcuna sofferenza; insorge più tardi una leggera dispnea, ma dopo circa venticinque minuti dalla praticata iniezione, il coniglio ritorna in condizioni apparentemente normali.

7 aprile. Le condizioni sono invariate, temp. 39°.

10 aprile. L'animale poco si muove, preferisce rimanere in un angolo della gabbia. Mangia un po' meno, temp. 38°.7.

13 aprile. Peso kg. 1.375; temp 38°. L'animale presenta diarrea, rientramento dell'addome; che, sballottato, fa percepire rumore di guazzamento. L'appetito è discretamente conservato.

14 aprile. Nulla di modificato, temp. 37°.8.

15 aprile. Il coniglio è nelle stesse condizioni. Peso kg. 1.370, temp. 37°.9.

17 aprile. Il coniglio mangia poco, la diarrea è notovolmente diminuita, si provoca ancora rumore di guazzamento. Temp. 38°.7. Peso kg. 1.280.

19 aprile. Il coniglio mangia sempre poco, si dimostra però vivace: non ha più diarrea. Temp. 38.5. Peso kg. 1.300.

26 aprile. Il coniglio sta bene. Temp. 39. Peso kg; 1.420.

27 aprile. Temp. 38.9. Peso kg. 1.460. Si prepara una miscela sterile di 2 cmc. di brodo e 1 cmc. di nucleoistone dello stesso materiale. Vi si aggiunge piccola quantità di carbone polverizzato e sterilizzato. Dei 3 cmc. si iniettano 2 nella vena marginale: una piccola parte del liquido passa per cattiva tecnica nel connettivo perivasale. Il coniglio 10 minuti dopo la iniezione ha locomozione inceppata, tiene le gambe divaricate, dimostra un certo grado di dispnea.

La temperatura è di 38°. In seguito tutto si riordina.

30 aprile, ore 16. Temp. 38.2. Peso kg. 1.480.

Si ripete un'iniezione endovenosa di 1 cmc. dello stesso nucleoistone con due cmc. di brodo sterile e piccola quantità di carbone.

Fatta l'iniezione nella vena marginale, si nota nel coniglio dispnea, che grado a grado aumenta; l'animale si dibatte, emette qualche grido e muore. Alla dissezione si nota che il cavo addominale non contiene liquido; esistono però nell'intestino tenue delle placche del Peyer ingrossate.

All'esame microscopico del materiale raccolto sulla mucosa enterica si mettono in evidenza coccidi. Questi dall'intestino si erano diffusi al fegato.

Il cuore viene immerso in soluzione di formalina; e, aperto a tempo opportuno, lascia riconoscere nulla di anormale.

Complessivamente l'animale ha ricevuto in quattro iniezioni cmc. 3 ½ circa di nucleoistone. Fin dalla prima iniezione ne ha risentito sofferenza, sia con fenomeni transitori, sia con effetti più duraturi (diminuzione di peso, diarrea); specie dopo che il trattamento fu ripetuto per la seconda volta.

Per altro non si può stabilire quanta parte nei fenomeni patologici sia dovuta al nucleoistone e quanta all'infezione sporozoaria; forse più probabile è che l'una e l'altra delle cause patogene (nucleoistone e coccidio) abbiano agito; il 1° come aggravante del secondo: ad entrambi però il coniglio aveva avuto capacità organica di resistere.

30 aprile. CONIGLIO QUARTO. — Temp. 38°.2. Peso kg. 1.280. Viene usato nucleoistone estratto da un cancro midollare dello stomaco (operato dal prof. Dario Maragliano). Si inietta nella vena marginale mezzo cmc. di nucleoistone con 2 cmc. di brodo sterilizzato e con aggiunta di carbone polverizzato e sterilizzato.

Fatta l'iniezione endovenosa, ben presto nell'animale insorge una notevole dispnea; i battiti cardiaci divengono frequentissimi, il coniglio barcolla, fa pochi passi, poi cade sul fianco, respira affannosamente. Non emette un grido, fa qualche inspirazione forzata, intercalata da pause; ha gli occhi aperti, quasi fuoriuscenti dall'orbita, fissi, vitrei.

Sopravvengono convulsioni con opistotono, e la morte si verifica in meno di cinque minuti.

1° maggio. CONIGLIO QUINTO. — Peso kg. 1.300. Temperatura 38°.5. Subisce un trattamento eguale a quello del coniglio quarto, venendo usato pure lo stesso materiale: ma subito dopo l'iniezione endovenosa muore.

12 maggio. CONIGLIO SESTO. — Temp. 38°.5. Peso kg. 1.260. Si inietta nella vena marginale dell'orecchio cmc. 0.5 di nucleoistone proveniente da cancro midollare dello stomaco, e polvere di carbone.

13 maggio, ore 10, temp. 38°.6 : ore 18, 38°.4. Il coniglio mangia e si muove con facilità.

19 maggio, ore 18, temp. 38°.6. Si inietta nella vena marginale ancora dello stesso materiale nella medesima proporzione. Ore 19, temp. 37°.8.

20 maggio, ore 11, temp. 38°.2. Il coniglio sta bene.

24 maggio, ore 11, temp. 38°.4. Peso kg. 1.320.

4 giugno, ore 10, temp. 38°.9. Peso kg. 1.370.

Si ripete una nuova iniezione nella vena marginale dell'orecchio dello stesso materiale ancora nella medesima proporzione. Ore 10 ¼, temp. 38.4, ore 11, temp. 38°.2,

5 giugno, ore 10, temp. 38°.7.

25 giugno, temp. 39°. Peso kg. 1.700. Si ammazza il coniglio con un colpo alla nuca. Alla sezione il coniglio si ritrova sano.

Cuore in formalina. Nell'esame dell'organo a carico del velo anteriore della mitrale, in vicinanza dell'orlo libero, accanto a ispessimento (mammelloni) si distingue un punto miliariforme, rosso (piccola emorragia).

25 giugno. CONIGLIO SETTIMO. — Temp. 38°.5. Peso kg. 1.590. Ore 18. Si inietta nella vena marginale cmc. 0.5 di nucleoproteide estratto da carcinoma della mucosa della guancia operato nella R. Clinica chirurgica universitaria. Viene aggiunta piccola quantità di polvere di carbone sterile. Ore 19, temp. 37°.9.

26 giugno, ore 10, temp. 38°.5; ore 17, temp. 38°.6.

27 giugno, ore 8, temp. 38°.

28 giugno, ore 10, temp. 39°; ore 17, temp. 38°.7.

29 giugno, ore 10, temp. 38°.9; ore 17, temp. 40°.

30 giugno, ore 10, temp. 38°; ore 17, temp. 39°.5.

1° luglio, temp. 39°.1. Peso kg. 1.540. Si ammazza il coniglio col solito metodo. Alla sezione si trova che l'animale era sano.

A carico del cuore si constatano due punti emorragici su un tendine di muscolo papillare del velo interno della tricuspide.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVII Roma, agosto 1910 Vol. XVII-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Modena
diretto dal prof. A. Dionisi

Contributo allo studio dell'anemia da Necator Americanus (Stiles)

del Dott. GIOVANNI QUADRI.

Mi è parso opportuno riferire i risultati delle ricerche che ho compiute sul sangue di un malato di anemia da *Necator*, tenuto conto sopratutto della diversità di risultati e di interpretazioni date da altri studiosi.

Ho studiato con cura il comportamento degli elementi morfologici, dell'emoglobina e del siero di sangue, determinando di quest'ultimo, per la prima volta, il punto crioscopico, la viscosità, la conducibilità elettrica, il contenuto in sostanze ad azione anticomplementare, e quello in alessina.

Scorrendo la letteratura dell'argomento, per quello che concerne gli eritrociti e l'emoglobina, troviamo che in casi di infezione da *Ankylostoma Duodenale Dubini* il Poggio (1) dichiara che le alterazioni di forma e di struttura dei globuli rossi sono relativamente rare e di grado variabile; e in malati di anemia da *Necator Americanus* il Siccardi (2) trovò notevolissima diminuzione dell'emoglobina e delle emazie. Nei due casi della medesima affezione, riferiti nel lavoro del Monti (3), il quale dà una completa descrizione dei caratteri differenziali tra i due generi *Ankylostoma* e *Necator*, trovo riferite le cifre

seguenti: Hb = 30 e 40 %; G. R. = 3,000,000 e 3,150,000. Il Monti fu anche il primo a segnalare la comparsa del *Necator* in provincia di Pavia.

Nel più grave dei due casi pubblicati da Salmoni (4) le emazie erano ridotte ad 88,400 con un valore globulare di 0.84.

Conti e Curti (5) trovano che l'anemia da anchilostoma si avvicina più al tipo della clorosi che a quello dell'anemia di Biermer; però, secondo loro, casi gravi presentano anche scarso numero di globuli rossi, alto valore globulare, leucopenia, scomparsa dell'eosinofilia, che è per contro costante nei casi lievi, analeucocitosi digestiva. Anche i miei reperti, come si vedrà, appoggiano l'opinione di coloro, che vedono nelle anemie secondarie da anchilostoma un tipo che ricorda quello della clorosi; e a tal proposito mi sembra opportuno far qui rilevare che, se i reperti ematologici di Conti e Curti e del Salmoni ricordano il tipo dell'anemia perniciosa progressiva di Biermer, non possono essere con questa identificati; che se la diminuzione estrema dei globuli rossi, l'anisocitosi, l'aumento del valore globulare, la leucopenia si riscontrano quasi sempre nella malattia di Biermer, non è men vero che nessuno di quelli ne costituisce il carattere essenziale; questo per Ehrlich è dato dai megaloblasti, ai quali tuttavia l'Ewing riconosce un valore patognomonico solo quando il loro numero sorpassa quello dei normoblasti, mentre dal canto suo accorda grande valore all'abbondanza dei megalociti. Che un anchilostomiasico possa essere colpito da tutti i sintomi dell'anemia perniciosa e presentare un reperto ematologico identico a quello che si verifica in casi, nei quali altre cause note non possono essere invocate, è fuori di dubbio; ma finora non è dimostrato che l'anchilostomiasi possa trasformarsi nella malattia di Biermer. La sola anatomia patologica potrebbe risolvere il problema dimostrandoci se l'anchilostomanemia presenta quella peculiare alterazione, che non fu riscontrata se non nell'anemia perniciosa, nell'emoglobinuria e nella malaria: l'emosiderosi del fegato.

Ora se l'emosiderosi fu ammessa dal Daniels (6) nell'anchilostomiasi, essa fu in seguito negata, e Beaven Rake e Stockmann hanno dimostrato che il contenuto in ferro del fegato è inferiore alla norma.

Sul comportamento numerico dei leucociti si ha del pari sconcordanza di reperti: mentre Siccardi trova nei suoi casi leucocitosi, in quelli di Monti, di Salmoni, nei più gravi di Conti e Curti esisteva leucopenia.

Reperto costante sembra invece l'eosinofilia; la troviamo segnalata dal Poggio, dallo Spargella (7), da Schifone (8), da Conti e Curti nei casi lievi e di media gravezza. E dagli studi del Siccardi medesimo l'eosinofilia sembra assumere un valore non scarso nella diagnosi di anchilostomiasi, poichè essa si troverebbe come reperto costante solo nell'ultima elmintiasi nominata; nelle altre non sussisterebbe alcun rapporto tra la presenza dei parassiti nell'intestino e l'eosinofilia. Di grande interesse è anche un caso studiato dal De Marchis (9);

nel malato da lui illustrato mancavano nel sangue i polinucleati eosinofili, mentre nel midollo osseo della diafisi del femore, che era rosso, e in quello delle coste vi erano in numero discreto mielociti e polinucleati eosinofili. A spiegazione dello strano comportamento di questi elementi l'A. pensa all'eventuale presenza in circolo di sostanze ad azione chemiotattica negativa per gli eosinofili.

***

A giustificare l'anemia profonda che si produce negli individui che ospitano nel loro intestino gli anchilostomi a molti non parvero sufficienti le sottrazioni dirette di sangue operate dai parassiti, onde si pensò che questo produca delle sostanze tossiche speciali, le quali, portate in circolo, avrebbero la proprietà di dissolvere i globuli rossi. Le ricerche per provare la fondatezza di tale ipotesi furono eseguite in due sensi: da una parte si mirò a dimostrare la presenza di sostanze emolitiche nel corpo dell'anchilostoma o in qualcuno dei suoi organi; dall'altra si indagò se il siero degli anchilostomiasici contenesse degli anticorpi specifici, e più particolarmente, delle emolisine.

Tra i primi l'Alessandrini (10) afferma che le ghiandole cervicali, ch'egli isolò e descrisse in numero di due nell'*A. D. Dubini*, sono quelle destinate a secernere un veleno ad azione emolitica sulle emazie umane. E il Preti (11), dal canto suo, istituì una serie di ricerche dalle quali conclude che l'anchilostoma duodenale contiene una sostanza emolitica, non solubile in soluzione fisiologica, ma in alcool, termostabile, senza azione triptica nè antitriptica. La lecitina ne aumenterebbe il potere, senza che si formi lecitide; la colesterina non lo diminuirebbe; la pancreatina metterebbe in libertà il principio emolitico, rendendolo solubile anche in soluzione fisiologica.

Seguendo l'altro indirizzo il Gabbi (12) poneva due gocce di sangue di persona sana od anemica in 3-4 cmc. di siero di un anchilostomiasico ed osservava se e dopo quanto tempo si laccasse; siffatta prova eseguì con 4 sieri diversi di anchilostomiasici, e per controllo col siero di un giovane robusto e con quello di un carcinomatoso: vide che i primi si coloravano colla emoglobina diffusa dalle emazie dopo 20-30′, mentre i secondi, nello stesso periodo di tempo e ancora per molto tempo dopo rimasero scolorati.

Romani (13) trovò che il siero di sangue degli anchilostomanemici è scarso di agglutinine, che ha potere emolitico sulle emazie di coniglio e di pollo maggiore che il siero dell'uomo normale, come pure maggiore di quello del siero normale sarebbe il potere tossico; ma non trovò isoemolisine. Quest'ultime furono invece constatate dal Frugoni (14). Dallo studio di numerosi anchilostomiasici il De Blasi (15) viene alla conclusione che in questi sono spesso dimostrabili delle sostanze emolitiche, le quali però nel maggior numero dei casi si renderebbero manifeste soltanto dopo il riscaldamento a temperature varie fra i 56° e i 70° C. Quest'ultimo fatto sarebbe dovuto, secondo

l'autore, alla presenza nel sangue degli anchilostomiasici di sostanze ad azione antiemolitica, le quali verrebbero o inattivate o distrutte dal riscaldamento.

Il Ghedini (16) dimostrò pel primo che la deviazione del complemento dà di regola una reazione positiva col siero di individuo affetto da una determinata elmintiasi, se viene impiegato come antigeno l'estratto di quei determinati parassiti, che hanno causata l'infezione (*Taenia solium*, *Anchylostoma* o *Ascaris lumbr.*), o anche il liquido delle cisti da echinococco.

La sieroreazione possiede valore specifico, poichè essa non riesce positiva in numerosi controlli col siero di affezioni dipendenti da malattie causate da specie di vermi diverse da quelle onde si ottenne l'antigene, o con siero di altre malattie, o, infine con altri antigeni. La deviazione del complemento dà risultati più costanti e sicuri che la precipito-reazione.

Anche secondo il Caracciolo (17) il siero di sangue degli anchilostomiasici ha proprietà etercemolitiche maggiori del normale, e potere isoemolitico dimostrabile *in vitro*: però l'azione isoemolitica non si manifesterebbe su ogni sangue cimentato, esisterebbero cioè emazie sensibili ed altre insensibili: il potere emolitico poi verrebbe a mancare col riscaldamento per 15-20′ alla temperatura di 60-62° C.

Le esperienze del De Blasi furono ripetute dal prof. Schupfer (18); su tre prove da lui fatte in giorni diversi, in due non riuscì a dimostrare alcun potere emolitico del siero del suo anchilostomiasico, riscaldato o no, e solo in una prova osservò un potere emolitico appena accennato, e ciò solo nel siero riscaldato a 65° e dopo 22 ore di contatto colle emazie. Per cui lo Schupfer osserva: « se adunque si pensa che il De Blasi, studiando 12 anchilostomiasici trovò in 11 un potere emolitico del siero scaldato e che in quello in cui la ricerca fu negativa il siero fu scaldato solo a 56° e non a 62°, bisogna concludere che il siero degli anchilostomiasici può dimostrare un certo potere emolitico, quando viene riscaldato e sopratutto quando viene riscaldato fra i 62-65°. Ma le nostre ricerche dimostrano anche che tale potere non è costante in tutti i giorni in cui si pratica tale ricerca, e può essere debolissimo, specie nei casi in cui, come nel nostro, l'anemia non è molto grave e il numero degli anchilostomi alberganti nell'intestino è poco rilevante ». Lo Schupfer eseguì anche la prova di Bordet-Gengou adoperando come antigene l'estratto alcoolico di anchilostomi: dalle esperienze sue risultò che il siero del l'anchilostomiasico di per sè non produceva il fenomeno della deviazione, e che esso stesso non era emolitico. Invece la deviazione del complemento fu completa usando l'antigene nella quantità di cmc. 0.12-0.10 mentre alla dose di 0.05 si ebbe una deviazione incompleta. Trovò inoltre che l'estratto acquoso di anchilostomi ha di per sè la proprietà di deviare il complemento in grado molto superiore a quello dell'estratto alcoolico.

Lo Schupfer non crede che nell'anchilostomiasi le sostanze attive per la produzione del fenomeno di Bordet-Gengou sieno in relazione colle presunte sostanze emolitiche. E in favore di questa opinione sta anche il fatto che mentre le ricerche del Tallquist e quelle del Preti tendono a dimostrare che le presunte sostanze emolitiche non esistono negli estratti acquosi, ma bensì in quelli alcoolici, invece il fenomeno di Bordet-Gengou si ottiene anche e più cogli estratti acquosi. Per queste e per altre considerazioni, che espone nel suo lavoro, lo Schupfer crede che il veleno anchilostomiasico abbia un'azione molto più generale di quello che non si ammette, e ch'esso, provocando un certo torpore negli organi ematopoietici faccia sì che l'organismo non possa far fronte alle continue sottrazioni di sangue che avvengono nell'intestino, così che queste, per quanto piccole, ripetendosi incessantemente, possono condurre ad anemie di vario grado, ed anche mortali.

Mi rimane ora da menzionare una serie di ricercatori, i cui risultati negativi contraddicono in tutto o in parte quelli suesposti.

In un lavoro del 1902 Schupfer e De Rossi (19) non poterono dimostrare nè *in vivo* nè *in vitro* alcuna azione emolitica del siero degli anchilostomiasici pel sangue umano.

Risultati negativi ebbe pure il Siccardi già citato.

In tutti e due i casi di anemia da anchilostoma studiati dal Salmoni, questo ha trovato spiccatissimo il potere agglutinante del siero sui globuli rossi di un individuo sano, mentre era nullo il potere isoemolitico.

Il Poggio nel siero di due cani infettati alcuni mesi prima coll'anchilostoma, trovò nullo il potere isoemolitico e punto in aumento quello eterolitico *in vitro*; negativa la reazione precipitante.

Il Berti (20) mentre ritiene che la presenza di un tossico nel sangue sia dimostrata dalla eosinofilia, dalla maggior tossicità delle urine, dall'effetto di pochi grammi di siero introdotti nelle vene di conigli, e dalla possibilità, già da lui medesimo dimostrata, di produrre anticorpi iniettando il siero di malati nella pecora, dubita dell'azione emolitica di questo virus per molte ragioni, e per le sue medesime ricerche, per cui non potè trovare metaemoglobina nel sangue degli anchilostomiasici; inoltre riuscirono negative anche delle ricerche *in vitro* da lui fatte sul potere emolitico del siero di anchilostomanemici sul sangue della pecora.

Anche il Marini (21) combattendo le conclusioni dei lavori del Gabbi, afferma che il siero degli anchilostomiasici ha una tossicità media e un potere emolitico identici, se non inferiori, a quelli del siero normale.

Ricorderò da ultimo che Vadalà (22) eseguì ricerche in otto malati sul coagulo e sul siero di sangue, trovando che il primo è punto o poco retrattile; inoltre egli mette in evidenza una differenza di percentuale delle serine (massimo 8 %) e delle globuline (massimo 2.76 %) che egli attribuisce al-

l'azione di una particolare sostanza emolitica, di cui ammette l'esistenza nel sangue di questi malati.

Riassumendo le ricerche serologiche dei vari autori vediamo che mentre le agglutinine sono ammesse dal Salmoni, sono trovate scarse da Romani; che se quest'autore ammette, insieme a Caracciolo la presenza di eterolisine, il Berti le nega. Della numerosa schiera degli studiosi che si occuparono della questione delle isolisine, ne ritengono dimostrata la presenza Gabbi, Frugoni, De Blasi, Caracciolo; per contro Salmoni, Berti, Schupfer, De Rossi, Siccardi, Poggio e Marini la negano completamente. Così pure se Romani e Berti trovano aumentato il potere tossico del sangue degli anchilostomiasici, Marini lo dice uguale o inferiore a quello del siero normale.

***

Ecco ora la storia clinica:

F... O..., di anni 17, da Modena suburbio, contadino. Nulla che sia degno di menzione nel gentilizio. A tre anni fu portato in America, nello Stato di San Paulo del Brasile, ove trascorse 11 anni. Da circa otto è fiacco, pallido-cereo, ha affanno e cardiopalmo al minimo sforzo. Non ebbe mai edemi in alcuna parte del corpo; nega di esser mai stato geofago. Cure ferruginose ed arsenicali da lui più volte intraprese, non gli apportarono mai giovamento alcuno. Ebbe solo, quando ancora era in America, un periodo di benessere, durato cinque mesi, dopo aver prese due grosse polveri, vendutegli da un medicastro del luogo. Ebbe sempre l'appetito molto vivo; l'alvo di regola stitico, a periodi diarroico.

L'infermo ha una costituzione scheletrica regolare, una statura non inferiore alla media della sua età, discretamente toniche le masse muscolari, conservato il pannicolo adiposo.

Ciò che in lui subito colpisce è la tinta giallo-verdastra della cute di tutto il corpo, e il pallore intensissimo delle mucose visibili. Non ha edemi ma solo un certo grado di succulenza della cute, specie del volto.

Nulla d'abnorme all'esame dell'apparato respiratorio.

La percussione dell'area cardiaca dimostra che questa, pur conservando una forma regolare, è ingrandita *in toto*. Sui focolai mitralico e polmonare si ode un soffio sistolico dolce.

Il fegato, sul prolungamento dell'emiclaveare, sorpassa di un dito trasverso l'arco costale: il suo margine superiore tocca l'inserzione sternale della quinta costola.

L'estremo sinistro sorpassa la linea mediana di cm. 5. L'organo ha la superficie liscia ed indolente.

La milza, che si palpa sotto l'arco costale, è liscia, modicamente dolente. Diametri dell'ottusità splenica cm. 9.17.

Nulla di notevole all'esame degli altri organi addominali.

Si hanno delle elevazioni serotine della temperatura, non precedute da brivido, nè seguite da sudori, che il malato non avverte e che non sorpassano i 37°.8 C.

Esame delle urine. — Colorito giallo-ambra; trasparenti, limpide, a reazione acida. P. S. 1015. Albumina, zuccaro, indicano, pigmenti biliari, urobilina assenti.

Esame delle feci (riassunto di numerosissime prove). — Feci formate, di consistenza molle pastosa. All'analisi chimica, per quanto ripetuta, non fu mai possibile dimostrare traccie di sangue (reattivo di Schoenbein-Almen, prova della benzidina). Commisti alle feci si notano fiocchi di muco. Al microscopio si vedono numerosi residui alimentari ben digeriti e cristalli di fosfato ammonico-magnesiaco. Fecero sempre difetto, per quanto diligentemente ricercati, i cristalli di Charcot-Leyden. Si riscontrano invece numerose uova di elminti: esse hanno forma ovoidale, doppio contorno ben manifesto, sono trasparenti, incolore. I loro diametri, come risulta da una lunga serie di misurazioni sono i seguenti: *Longitudinale*: massimo = μ 76, minimo = μ 61.25, medio, più frequente = μ 70.25. *Trasverso*: massimo = μ 64.10, (eccezionale) minimo = μ 41.65, medio, più frequente μ 41.76. Nelle feci appena emesse le uova contengono sfere di segmentazione in numero eccezionalmente di 2, raramente di 4, molto più spesso di 8-16. Il protoplasma delle sfere è granuloso, il loro nucleo piccolo, centrale. Non potei mai vedere uova contenenti larve. Coll'aggiunta di una soluzione di acido acetico, mantengono inalterati i loro caratteri. Tenute le feci, stemperate in una provetta con soluzione fisiologica o con brodo-coltura, per più giorni, sia in termostato a 37° C., o alla temperatura di stanza, ed esaminate ogni 24 ore non mi è mai riuscito d'ottenere lo sviluppo di larve. Però non trovai più uova con 4-8 sfere di segmentazione, ma solo di quelle contenenti 16-32 sferule. Potei anche constatare che le uova si conservano inalterate in tali mezzi per molti e molti giorni.

Si fa diagnosi di uova di *Necator americanus* Stiles.

Il 16 marzo al mattino, si somministra un infuso lassativo di Vienna. Setacciate le feci ottenute da 4 scariche poltacee, non si trovano che 12 *oxyuris vermicularis* femmine, e due larve di dittero, non suscettibili di ulteriore sviluppo. Nessun anchilostoma.

Il mattino del 18 marzo, si dànno 40 gm. di olio di ricino, e l'esame delle feci emesse diede un risultato del tutto simile al precedente. Il 19 mattino, a digiuno, dopo cioè fatti tutti gli esami che saranno menzionati in seguito, viene praticato un salasso dalla mediana cefalica del braccio destro, aspirando il sangue (circa cmc. 50) con ago-cannula sterile attraverso la cute integra. Dell'esame del siero ottenuto riferirò più sotto. Nel medesimo giorno prende gm. 6 di *Timolo*, benissimo tollerato; indi un purgante oleoso. Nelle feci emesse, setacciate con cura, oltre a molti ossiuridi, si trovano una trentina di nematodi, che si identificano per esemplari dei due sessi dell'*Ankylostomum americanum seu Necator americanus Stiles* (1). L'esame microscopico delle feci fa vedere numerosissime uova del verme, ma non larve, nè uova contenenti larve.

Il giorno dopo viene ripetuta la dose del timolo, indi l'ammalato, che sarà sorvegliato, viene dimesso.

Ricerche ematologiche. — Nel nostro malato esami ripetuti del sangue diedero concordi i seguenti risultati:

Gl. rossi (Thoma) 3,460,000. Gl. bianchi 20,800. Hb. (Fleischl) 26 %. V. G. 0,37.

Dal sangue, fluidissimo e pallido, che si ottiene dalla puntura del polpastrello di un dito, si allestirono numerosi preparati per striscio, che trattai con metodi diversi: fissazione al calore e triacido di Ehrlich, essiccazione semplice e soluzioni di May-Grünwald e di Leishman, essiccazione all'aria, fissa-

(1) Fummo confortati in questo giudizio dal parere del prof. Coggi, direttore dell'Istituto Zoologico di questa Università, che cortesemente esaminò i preparati.

zione al May-Grünwald indi colorazione col Giemsa (Pappenheim). L'esame dei preparati così allestiti diede la seguente formola ematologica:

Polimorfonucleati neutrofili = 72.5 %.
Polimorfonucleati eosinofili = 12 %.
Mastzellen = 0 %.
Forme di passaggio = 5 %.
Linfociti grandi 2 %: medi 8.5 %; piccoli 4.5 %; totale 15 %.
Mononucleati (Ehrlich) = 0.5 %.

Esistono: poichilocitosi, anisocitosi (si rinvengono globuli rossi della grandezza di μ. 9.80 e altri di μ. 4.90); parecchi microciti, scarsi normoblasti, numerosissime piastrine. Dalla formula testè riferita si rileva poi che, rimanendo normale il numero dei polimorfonucleati neutrofili, sono aumentati considerevolmente quelli eosinofili e le forme di passaggio, diminuiti i linfociti.

Ricerche sul siero. — Il sangue del salasso viene raccolto in un matraccio di vetro sterilizzato nella stufa a secco; quello che colpisce subito è il notevolissimo ritardo col quale detto sangue coagula; esaminato dopo 24 ore troviamo che dal coagulo (piccolo, formato da una massa di cruore di colorito normale, ricoperta da un tenuissimo strato biancastro, probabilmente costituito da fibrina e da globuli bianchi) si è separato un siero, abbondante, limpido, di colorito nettamente giallo-citrino: su questo vengono eseguite le seguenti ricerche:

Crioscopia. — Il Δ del siero di sangue del nostro malato fu trovato eguale = a — 0°.569; il termometro del vaso frigorifero dell'apparecchio di Beckmann segnava — 5° C. Il punto di congelazione del siero di sangue dell'uomo normale fu trovato da Dreser a — 0°.56, da Hamburger (cui tolgo questi dati [23]) a — 0°.557, da Winter a — 0°.56, da Bousquet a — 0°.56 — 0°.57, da Viola, come media di otto determinazioni, a — 0°.562. La cifra trovata nel caso nostro è dunque perfettamente normale.

Viscosimetria. — Come apparecchio viscosimetrico si è fatto uso del tubo di Ostwald a capillare verticale, nel quale l'efflusso si effettua pel dislivello del liquido in esame. La determinazione fu fatta in un termostato ad acqua tipo Ostwald, a due faccie di vetro parallele, la cui temperatura era mantenuta a 39° C., mediante un termoregolatore a toluolo ed un agitatore ad elica. Il tempo di deflusso del siero in esame, attraverso un capillare pel quale l'acqua ridistillata impiegava a passare 0' 44", fu di 1' 5". Non conosco dati per la viscosimetria del siero di sangue umano normale; d'altronde si comprende come non sarebbero confrontabili che quelli ottenuti col capillare di diametro uguale e pel quale l'acqua abbia il medesimo tempo di deflusso.

Col medesimo dispositivo io ho ottenuto col siero di un uomo normale 1' 18" $^1/_5$, sempre a 39° C. Parrebbe quindi che la viscosità nell'anchilostomanemico fosse diminuita; ciò si accorderebbe coll'opinione di Robert-Tissot [24] il quale afferma che la viscosità del sangue è direttamente dipendente dal numero degli eritrociti nell'unità di volume.

Conducibilità elettrica. — Determinai la capacità di resistenza del siero in esame mediante l'apparecchio di Kohlrausch, leggendo poi i coefficienti sulle tavole di Obach; preventivamente stabilii in 0.370 la capacità elettrica del vasetto di resistenza impiegato, mediante una soluzione N/10 di cloruro di potassio.

Il siero in esame diede come valore di $K = 142.2 \times 10^{-4}$ a 30° C.

Viola ha determinato la conducibilità elettrica del siero di sangue umano normale in otto persone, ottenendo come media la cifra di 113.47 espressa in *ohm* reciproci a 25° C. La mia determinazione fu fatta a una temperatura

ALIMENTO
MELLIN'S

VIGORE · ENERGIA · VUOL DIRE · CERVELLO · NERVI
ROBUSTEZZA · FORZA · OSSA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle *LL. MM.* l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il MELLIN'S FOOD è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

del siero di 30° C.; ora per ogni grado di temperatura in più si conteggia un innalzamento della conducibilità di 2.2 %, onde nel nostro caso, per usare come termine di confronto la cifra del Viola, sarà d'uopo correggerla come segue:

$$113.47 + \frac{113.47 \times 5 \times 2.2}{100} = 125.95.$$

Nel caso del mio malato abbiamo dunque un aumento della conducibilità elettrica (16.25).

Col siero del nostro malato e con quelli di due uomini normali, raccolti nelle medesime condizioni e di ugual data, furono istituite altre ricerche: la prova così detta anticomplementare, cioè del contenuto nel siero di sostanze che ostacolano l'emolisi, e la prova del contenuto di alessina di Moro. Al n. 2 di ciascuna prova anticomplementare fu inserita una reazione del tipo Wassermann.

Il sistema emolitico usato fu: globuli rossi di montone, ambocettore di coniglio preparato pel montone, complemento freschissimo di cavia. Come antigene nelle Wassermann mi servii dell'estratto alcoolico di cuore di cavia, alla dose che si era già dimostrata attiva di fronte ad un siero sicuramente sifilitico (1). Le tabelle *A* e *B* riportano per esteso le tre prove anticomplementari; quelle *C* e *D* le tre prove dell'alessina. Gioverà notare che nelle prime due prove si usarono dosi diverse di ambocettore, perchè questo fu dosato in rapporto col siero di cavia: le dosi rappresentano dunque la dose doppia emolitica in un'ora. Nella prova dell'alessina invece si stabilì una dose fissa di ambocettore, che però si sapeva sufficiente a dare l'emolisi entro l'ora. I sieri che servirono per le prove anticomplementari furono inattivati a 55° C., per mezz'ora.

TABELLA A. — *Siero dell'anchilostomiasico.*

Numero	Soluzione fisiologica cmc.	Siero in esame cmc.	Complemento cavia cmc.	Estratto alcoolico cuore cavia	Temperatura	Ambocettore mgr.	Emazie Montone 5 % cmc.	Temperatura	Risultati
1	1	0.1	0.1	—	1 ora in termostato a 37° c.	2	1	1 ora in termostato a 37° c. 12 ore in ghiacciaia	Emolisi completa
2	..	0.1	..	5 gocce		..	..		Id. quasi completa
3	..	0.2	..	—		..	..		Id. completa
4	..	0.3	..	—		..	..		Id. id.
5	..	0.4	..	—		..	..		Id. id.

(1) Queste prove furono fatte nell'Istituto di Medicina Legale, diretto dal professore C. Ferrai, che ringrazio sentitamente.

TABELLA B. — *Sieri degli uomini normali.*

Numero	Soluzione fisiologica cmc.	Siero in esame cmc.	Complemento cavia cmc.	Estratto alcoolico cuore cavia	Temperatura	Ambocettore mgr.	Emazie Montone 5 % cmc.	Temperatura	Risultati I	Risultati II
1	1	0.1	0.1	—	1 ora in termostato a 37° c.	3 ½	1	1 ora in termostato a 37° c. 12 ore in ghiacciaia	Emolisi quasi completa	Emolisi completa
2	..	0.1	..	5 gocce		..	..		Emolisi forte .	Emolisi quasi completa
3	..	0.2	..	—		..	..		Id. lieve .	Emolisi forte
4	..	0.3	..	—		..	..		Id. traccie	Id. meno forte
5	..	0.4	..	—		..	..		Id. id.	Emolisi lieve

Osservando i risultati ottenuti vediamo che col siero di due uomini normali si ha una evidente azione ostacolante l'emolisi; ricercando se coll'aggiunta di antigene si poteva ottenere un rinforzo dell'azione ostacolante la emolisi (Wassermann) vien fatto di dimostrare che tale rinforzo è di grado molto lieve. Eseguendo la stessa prova con siero inattivato di anchilostomiasico, usato nelle medesime proporzioni si nota l'*assenza completa di una qualsiasi azione ostacolante l'emolisi.* Coll'aggiunta di antigene l'emolisi non è più completa, per cui se ne deduce la possibilità d'ottenerne un lievissimo ostacolo all'emolisi. La completa scomparsa dal siero dell'anchilostomanemico dell'azione anticomplementare, dopo il riscaldamento a 55° C., può essere riportata tanto all'inattivarsi di un anticomplemento, il quale nell'anchilostomiasico diverrebbe termolabile, mentre nell'uomo normale si dimostra termostabile; quanto anche alla comparsa nel siero anchilostomiasico inattivato di sostanze emolitiche, termostabili, pel sangue di montone: ipotesi questa che si accorderebbe con quella che il De Blasi fa scaturire dalle sue esperienze, in cui tuttavia il siero era riscaldato a gradi notevolmente più elevati.

TABELLA C. — *Siero dell'anchilostomiasico.*

Numero	Soluzione fisiologica cmc.	Siero in esame cmc.	Ambocettore mgr.	Emazie Montone 5 % cmc.	Temperatura	Risultati
1	1	0.1	2	1	1 ora in termostato a 37° c. 12 ore al freddo	Emolisi assente
2	..	0.2	..	..		Id. traccie
3	..	0.3	..	..		Id. lievissima
4	..	0.4	..	..		Id. leggera
5	..	0.5	..	..		Id. discreta
6	..	0,8	..	..		Id. forte
7	..	1.0	..	..		Id. quasi completa

TABELLA D. — *Sieri degli uomini normali.*

Numero	Soluzione fisiologica cmc.	Siero in esame cmc.	Ambocettore mgr.	Emazie Montone 5 % cmc.	Temperatura	Risultati I	Risultati II
1	1	0.1	2	1	1 ora in termostato a 37° c. 12 ore al freddo	Emolisi assente .	Emolisi assente
2	..	0.2	..	..		Id. traccie .	Id. traccie
3	..	0.3	..	..		Id. leggera .	Id. leggera
4	..	0.4	..	..		Id. discreta .	Id. discreta
5	..	0.5	..	..		Id. forte . .	Id. forte
6	..	0.8	..	..		Id. fortissima	Id. completa
7	..	1.0	..	..		Id. completa	Id. id.

Non mi sembra privo di interesse far notare la concordanza di questo risultato, da me ottenuto nell'anchilostomanemico, con quelli (ancora inediti e comunicatimi cortesemente) che ebbe il dott. Baecchi, aiuto nell'Istituto di M. L., in cani attossicati con fosforo ed arsenico. Infatti esso vide che laddove non esisteva in condizioni normali alcuna influenza ostacolante l'emolisi, questa non è neppure comparsa nel siero dei cani in preda ad avvelenamento acuto mortale; laddove per contro essa era spiccata in condizioni normali, durante l'attossicamento è andata progressivamente e fortemente diminuendo, per ricomparire quando l'animale a poco a poco se ne riaveva.

Dall'esame comparativo dei risultati ottenuti colla prova del contenuto di alessina, si deduce agevolmente che il quantitativo di complemento nel siero di anchilostomanemico sarebbe lievissimamente diminuito; anche nei cani del Baecchi si è osservata una diminuzione forte e progressiva nell'avvelenamento acuto mortale e una ricomparsa fino alla primitiva quantità nel caso in cui l'avvelenamento decorreva a guarigione. I manuali di tecnica serologica consiglierebbero nella prova del Moro di cominciare con dosi di siero minori di quelle colle quali abbiamo iniziato le nostre ricerche, e si potrebbe obbiettarci che non mancano esempi di sostanze che agiscono in piccola dose e non in forte; ma nel caso speciale l'andamento graduale del fenomeno, dalla assenza completa alla comparsa decisa, toglie, secondo noi, ragionevolezza all'obbiezione.

Conclusioni.

Riassumendo i risultati delle mie ricerche (il valore delle quali, come di quelle eseguite in un solo caso, non può essere generalizzato) parmi poter concludere:

1° l'anemia secondaria da *Necator americanus* Stiles, da me studiata, presenta un tipo nettamente clorotico; è accompagnata da leucocitosi e da piastrinosi notevoli, da modica eosinofilia;

2° il punto crioscopico del siero di sangue è normale, diminuita la viscosità, e per contro, aumentata la conducibilità elettrica;

3° sono scomparse completamente dal siero le sostanze ad azione ostacolante l'emolisi (anticomplementi);

4° la reazione di Wassermann, come era facile prevedere, dà risultato negativo; essa fu fatta perchè valeva a mettere in maggior rilievo i risultati della prova anticomplementare;

5° sembra anche lievemente diminuito il quantitativo d'alessina nel sangue.

Mi pare infine opportuno di rilevare, per eventuali provvedimenti igienici, come anche in provincia di Modena esistano individui, i quali ospitano nel loro intestino il *Necator americanus* Stiles, e che, in condizioni adatte di stagione e di ambiente, potrebbero costituire dei centri di diffusione di tale entozoo.

Modena, aprile 1910.

BIBLIOGRAFIA.

1. Poggio C. *Anchilostomiasi e Anchilostomanemia.* Il Tommasi. n. 8. 1906.
2. Spargella A. *Osservazioni cliniche e sperimentali sull'anchilostomia.* Autoriassunti e Riviste. Parma, vol. V.
3. Schifone C. *Alcune ricerche sull'eosinofilia in un caso di anchilostomiasi.* Gli Incurabili, n. 14, 1906.
4. De Marchis. *Anemia grave ed alterazioni anatomo-patologiche in un caso d'anchilostomiasi.* Rivista critica di clinica medica, 1909.
5. Siccardi P.D. *Per lo studio dell'anchilostomiasi* (da Anch. Am.S.) — *Eosinofili del sangue ed elminti intestinali dell'uomo — Studi di Elmintologia clinica.* Milano, Hoepli, 1907.
6. Monti A. *La comparsa del Necator americanus* (Stiles) *in provincia di Pavia.* Corriere Sanitario, n. 31, 1909.
7. Conti e Curti. *Funzionalità gastrica e reperto ematologico nei malati di anchilostomiasi.* Le Clinica Medica Italiana, n. 8, 1906.
8. Salmoni G. *Ricerche comparative sulla composizione del sangue nella cloranemia, nella anchilostomanemia e nell'anemia pellagrosa.* Ann. della Fac. di Med. Perugia, 1902.
9. Manson Patrick. *Maladies des pays chauds.* Paris, Masson éd., 1908.
10. Alessandrini. *Sulla patogenesi dell'anemia da anchilostoma.* Il Policlinico, Sez.med. 1904.
11. Preti L. *Il potere emolitico di estratti di anchilostoma duodenale.* Bollettino Società medico-chirurgica di Pavia, n. 1, 1908.
12. Gabbi U. *Sulla patogenesi dell'anchilostomanemia* La Riforma Medica, 1903.
13. Romani. Gazzetta Ospedali e Cliniche, anno XXV, 1904.
14. Frugoni. *Contributo alla patogenesi dell'anchilostomanemia.* Riv. crit. di Clin.med.,1905.
15. De Blasi D. *Sul potere isoemolitico del siero degli anchilostomiasici.* Annali d'Igiene sperimentale, fasc. III, 1909.
16. Ghedini G. *Il valore della sieroreazione basata sulla fissazione del complemento nella patologia e nella diagnosi di alcune malattie elmintiache.* Annali dell'Istituto Maragliano, vol. III, n. 3.
17. Caracciolo R. *Sul potere emolitico del siero di sangue e del l. c. r. degli anchilostomiasici.* Autoriassunti e Riviste, vol. VII, n. 11.
18. Schupfer F. *Sulla diagnosi biologica e sulla patogenesi dell'anchilostomanemia.* Il Corriere Sanitario. Milano, 1909.
19. Schupfer e De Rossi. *Il ricambio materiale e la patogenesi dell'anchilostomanemia.* Bolletttino R. Accademia medica di Roma, 1902.
20. Berti A. *La patogenesi dell'anemia da anchilostoma.* Gazz. degli Osp. e Clin., 1906, n. 36.
21. Marini G. *Ancora sulla genesi dell'anemia e della febbre negli anchilostomiasici.* Riv. critica di Clinica medica, 1909, n. 9.
22. Vadalà. *Del coagulo e del siero di sangue in alcuni casi di anchilostomanemia.* La Clinica Medica Italiana, n. 6, 1907.
23. Hamburger H. I. *Osmotischer Druck und Ionenlehre in den Medicinischen Wissenschaften.* Wiesbaden, 1902.
24. Robert-Tissot. *La viscosité du sang.* Lav. e Riv. di Chim. e Microsc. clin., fasc. VII, 1909.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA COMPARATA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. B. GRASSI

Appunti critici e considerazioni generali sulla percentuale degli Anofeli infetti riscontrati nell'Agro Romano durante la stagione malarica dell'anno 1909.

Nota del dott. GIOVANNI NOÈ.

In una precedente pubblicazione (1) fatta in collaborazione col dott. Matteuzzi, abbiamo riassunto brevemente le ricerche eseguite da noi nell'Agro romano, sulla proporzione del numero degli anofeli infetti durante i mesi dal giugno al dicembre dell'anno scorso, cioè durante la campagna antimalarica. Le indagini hanno condotto a stabilire come percentuale media, per Porto 1.39; per Maccarese 0.91. Le percentuali nei singoli mesi sono prodotte nella seguente tabella:

Mesi	Porto	Maccarese
Giugno	1.81	0.58
Luglio	2.57	1.33
Agosto	1.23	0.69
Settembre	0.82	0.91
Ottobre	1.09	0.74
Novembre	1.25	0.99
Dicembre	1.13	1.15

Valendo trarre da queste cifre conclusioni positive, conviene eliminare anzitutto qualunque ragione di controversia su ciò che esse realmente esprimono.

Abbiamo già veduto nella pubblicazione precedente come queste cifre rappresentino certamente una percentuale al disotto della reale, essendo stato trascurato l'esame delle ghiandole salivari ed essendo inoltre possibile che nell'esame delle zanzare ancor piene di sangue ci siano sfuggiti gli stadi di *oocinete*.

Ma agli effetti pratici della profilassi non basta conoscere la percentuale degli anofeli infetti, desunta da osservazioni d'insieme, senza cioè alcun discernimento degli stadi, ma occorre anche e soprattutto conoscere quella degli anofeli infetti alle ghiandole salivari cioè quella cifra che costituisce veramente, dirò così, la media del pericolo di nuove infezioni. L'anno scorso, come abbiamo detto nella precedente pubblicazione, non abbiamo potuto compiere

(1) Atti della R. Accademia dei Lincei. Vol XIX, fasc. 4, classe di scienze fisiche e naturali.

ricerche sufficienti in proposito, tali cioè da autorizzarci a concludere in modo reciso; riempiremo quest'anno la lacuna lasciata sussistere nelle passate indagini.

Tuttavia siamo già in possesso di qualche dato in proposito e possiamo quindi valutare per approssimazione, colla maggior prudenza di calcolo, la cifra che occorre alle nostre considerazioni. Nella precedente pubblicazione abbiamo menzionato cinque volte l'esame delle ghiandole salivari e precisamente due volte in luglio per Porto, una volta per Porto in novembre e due volte in dicembre, l'una per Porto, l'altra per Maccarese. Il seguente specchio, desunto da quelli mensili riportati nella pubblicazione precedente, riproduce i risultati delle poche indagini fatte sulle ghiandole salivari:

Luglio.

Porto. — I blocco di 85 anofeli: 2 infetti = 2.18 %
Id. — II » di 78 id. 2 infetti = 2.56 %

Novembre.

Porto. — III blocco di 92 anofeli: 2 infetti = 2.17 %

Dicembre.

Porto. — In vari blocchi 265 anofeli: 2 infetti = 0.75 %
Maccarese. — » 347 » 2 infetti = 0.57 %

Chi abbia famigliarità con questo genere di ricerche resterà sorpreso delle cifre qui riportate; esse rappresentano infatti una proporzione alquanto elevata di anofeli infetti alle ghiandole salivari, specialmente paragonate con quelle della prima tabella, esprimenti le percentuali degli anofeli infetti a tutti gli stadi complessivamente. La percentuale degli anofeli infetti alle ghiandole salivari dovrebbe naturalmente essere inferiore a quella complessiva; dalle nostre tabelle risulta invece talvolta superiore.

Ciò dipende dal fatto che a determinare le percentuali complessive, nelle nostre ricerche di quest'anno, gli anofeli infetti alle ghiandole salivari contribuiscono solo in piccola parte, tranne in dicembre. Ma la proporzione di anofeli infetti alle ghiandole salivari è molto forte anche in confronto al numero di anofeli infetti a tutti gli altri stadi, numero che si ottiene depurando appunto la percentuale di questi dalla cifra rappresentante la percentuale di quelli.

Raffrontiamo infatti tra di loro le cifre date, secondo questo ultimo criterio. Gli anofeli esaminati oltre che all' intestino, anche alle ghiandole salivari, sono provenienti, tranne che nel dicembre, soltanto da Porto. Di questa località furono esaminati in luglio 622 anofeli, tra i quali ne furono rinvenuti infetti 16 in veri stadi. Quattro dei 16, facenti parte di 2 blocchi diversi e sommanti complessivamente a 163, erano infetti alle ghiandole salivari.

A Porto, dunque, in luglio abbiamo una percentuale di 2.45 di anofeli infetti alle ghiandole salivari (4 su 163) contro 1.93 di infetti agli altri stadi (12 su 622).

Per il novembre, poi, figurano a Porto queste cifre: 2.17 % di infetti alle ghiandole salivari (2 su 92) contro 1 % di infetti agli altri stadi (4 su 400) (1). Sono, come si vede, cifre alquanto elevate le prime rispetto alle seconde per quanto suscettibili queste di aumentare ove si fosse estesa la ricerca anche agli stadi di *oocinete*. Ma pure ammessa una equivalenza approssimativa tra le due cifre, rimane sempre tra esse una forte sproporzione. Grassi, infatti, nelle sue ricerche del 1898-1900 aveva riscontrato una media di anofeli infetti alle ghiandole salivari dell'1 %, nei mesi estivi (giugno-settembre).

Martirano (2), nel 1901, riscontrò in Basilicata una media di un anofele infetto alle ghiandole salivari su 500, contro 4 % di infetti allo stomaco (per il luglio le cifre date da Martirano sono rispettivamente le seguenti: 1 su 325, contro 1 %; per l'agosto 1 su 290, contro 2 %). Le ricerche di Martirano sono però troppo estensive, distribuite cioè tra troppe località; sono quindi suscettibili della stessa critica che mi ha indotto a svalutare le ricerche fatte da me e da Matteuzzi ad Ostia, a Torrimpietra, a Magliana (vedi pubblicazione precedente) tanto più che le zanzare delle varie località, esaminate da Martirano, non provenivano nei singoli mesi da ripetute catture, ma da una unica. Il caso, in tali condizioni, può avere buon gioco. Ma anche ammesso che le cifre date da Martirano avessero potuto variare la percentuale degli anofeli infetti alle ghiandole salivari, esse avrebbero dovuto tuttavia essere sempre molto lontane dalle mie. Si potrebbe pensare che una causa del prodursi di un gran numero di anofeli infetti alle ghiandole salivari stia nel fatto che questi non si liberano in una sola puntura di tutti gli sporozoiti contenuti nelle ghiandole salivari e nell'altro pure che manca un perfetto sincronismo nello sviluppo degli anfionti; ciò deve determinare un certo ristagno nell'infezione a questo stadio ed un conseguente aumento della percentuale. Ma queste cause se costituiscono una spiegazione intrinseca del fatto non possono essere sufficienti per spiegare le differenze accennate; la questione rimane perciò insoluta. Nella prossima estate proseguirò e completerò le ricerche in proposito e spero di poter recare qualche luce su questo punto; per ora mi sembra più prudente dare al mio reperto un puro valore casuale, dovuto appunto alla scarsità delle osservazioni fatte (255 anofeli esaminati alle ghiandole salivari in tempi diversi).

La relativa altezza della percentuale di anofeli infette alle ghiandole salivari in dicembre non meraviglia affatto, riflettendo che in questo mese gli anofeli pungono meno frequentemente che in novembre e che vanno lentamente maturando le infezioni contratte dagli anofeli sul finire dell'ottobre od, in casi eccezionali, anche nella prima metà di novembre.

---

(1) Dalla tabella del novembre (vedi pubblicazione precedente) risulterebbero soltanto 3 anofeli infetti agli altri stadi; senonchè, uno dei due infetti alle ghiandole salivari aveva anche cisti con corpi bruni; non ogni cisti era però completamente in degerazione bruna; quello quindi va aggiunto agli altri tre.

(2) MARTIRANO F. *La malaria nel Mezzogiorno d'Italia. Ricerche fatte nel 1901.* Memoria 11ª. Atti della Società per gli studi della malaria, vol. III, pag. 475, 1902.

***

Dopo quanto ho scritto sin'ora, ove qualcuno mi domandasse se la percentuale degli anofeli infetti è in diminuzione od in aumento, nell'Agro romano, rispetto agli anni precedenti, mi troverei alquanto imbarazzato a rispondere, per l'insufficienza dei dati precedenti che abbiamo a questo riguardo. La mia incertezza però riguarda soltanto i mesi estivi (giugno-settembre), chè per gli altri mesi sono in grado di dare, se non una risposta assoluta, certo molto approssimativa. Grassi infatti dà per l'estate, come abbiamo veduto, una percentuale di anofeli infetti alle ghiandole salivari dell'1 % ma non riferisce la percentuale degli anofeli infetti agli altri stadi; manca quindi per me un termine essenziale di confronto, posto che ho deciso di accogliere con riserva il risultato delle mie ricerche sulle ghiandole salivari.

Quanto all'autunno, Grassi distingue tra anofeli raccolti nelle case ed anofeli raccolti in tutti gli altri loro nascondigli fuori delle case. Tra i primi Grassi riscontrò nel 1898 un'altra percentuale (fino il 75 %), che egli spiegò colle seguenti ragioni: l'abbassamento della temperatura, per cui gli anofeli perdono quasi l'abitudine di mutar molto il luogo di ricovero; degenza di malarici nelle case; temperatura interna delle case ancora abbastanza alta da far sentire agli anofeli il bisogno di nutrirsi e da permettere la fecondazione o lo sviluppo per quanto lento, degli anfionti. Molto meno anofeli infetti trovò Grassi nelle case l'anno successivo per esser stata la temperatura molto più bassa (1).

Tra gli anofeli catturati fuori delle case, nelle stalle, nei pollai, ecc., non ne trovò quasi mai di infetti.

Dalle ricerche fatte da me e da Matteuzzi risultano invece alcune differenze. Anzitutto viene a mancare affatto il primo reperto, per la ragione che ho già ripetutamente addotto e cioè che il numero degli anofeli raccolto nei caselli, protetti dalle retine, fu quasi nullo e nelle altre case i soffitti troppo elevati rendevano la raccolta o troppo difficile o impossibile. Riserbandomi di ritornare su questo punto molto importante per la profilassi importa qui di richiamare l'attenzione sul fatto illustrato dalla I tabella che la percentuale degli anofeli infetti nei mesi di ottobre-dicembre è relativamente alta, contrariamente alle osservazioni di Grassi.

Dopo i classici studi di Grassi non furono più fatte nell'Agro romano serie ricerche. Abbiamo è vero alcune indagini di La Branca, il quale dal marzo al novembre 1903 esaminò anofeli provenienti dall'Agro romano e dalle Puglie, trovando, su 1420 anofeli appena 4 infetti di cui 1 in agosto (1 su 164 esaminati) 3 in settembre su 103 esaminati: ma questi risultati vanno accolti con molta prudenza. Altre ricerche furono eseguite nell'Istituto d'igiene di Roma

(1) Il crescere in autunno della percentuale degli anofeli infetti raccolti nelle case (ciò che non significa però aumento nel numero assoluto) è stato poi confermato da varie parti.

ove furono esaminati nel 1908 dall'8 ottobre al 7 dicembre 294 anofeli provenienti da varie località dell'Agro romano e delle paludi Pontine. Contro queste ricerche vale la stessa critica già sollevata da me contro le mie ed altrui indagini eseguite con metodo estensivo; esse non hanno che uno scarsissimo valore, sia per la esiguità del numero totale di anofeli esaminati, sia perchè gli anofeli provenivano da varie località e quindi in blocchi troppo piccoli.

Non tenendo perciò conto di queste ricerche, credo di poter affermare che nell'autunno nel 1909 la percentuale degli infetti tra gli anofeli catturati fuori delle case è stata superiore a quella riscontrata da Grassi negli anni 1898 e 1899. Della percentuale estiva, come ho detto, non posso dire altrettanto con certezza; gli indizi però sono sufficienti, per indurmi nella persuasione che la media degli anofeli infetti a Porto ed a Maccarese, anche se inferiore, non deve però essere stata nel 1909 molto diversa da quella indicata da Grassi.

***

Ma a prescindere dal confronto tra lo stato attuale dell'infezione degli anofeli e quello degli anni precedenti, i risultati delle ricerche di quest'anno hanno un significato evidentissimo, invulnerabile da qualunque critica. La guarigione dei malarici, dopo tanti anni di profilassi è lungi dall'essere soddisfacente, e se anche le statistiche insegnano che la mortalità per malaria è diminuita — ciò che può dipendere da varie cause, ma soprattutto dal maggior contatto che i malarici hanno col chinino — l'esame degli anofeli ammonisce che trarre molto conforto o soverchie speranze da quell'insegnamento costituirebbe una pericolosa illusione. Il vero è che nelle circostanze attuali il pericolo di fiere epidemie sta sempre sospeso nel cielo delle nostre campagne malariche; che si verifichino circostanze particolarmente favorevoli di clima, di anofelismo od una di quelle esacerbazioni epidemiche, che sembrano accadere con un certo ritmo e le conseguenze potrebbero anche riuscire sommamente gravi. È vero che una profilassi chininica rigorosa potrebbe anche indurre a guardare con qualche fiducia all'avvenire e ad attribuire scarsa importanza al fatto dell'esistenza di anofeli infetti; ma è possibile praticamente una simile ininterrotta azione profilattica in questo senso? Pochi invero ne sono oggi persuasi; e basta del resto un superficiale sguardo intorno a noi per comprendere la grande difficoltà dell'impresa; la quale costituisce quasi dovunque soltanto un nobile sforzo dei sanitari a cui non corrisponde adeguatamente il funzionamento del meccanismo messo in azione. In tali condizioni perciò la presenza di anofeli infetti in numero relativamente abbondante costituisce un grave pericolo.

Quale insegnamento scaturisce da queste conoscenze? Perpetuare la profilassi e renderla impeccabilmente precisa, quasi una abituale funzione sociale? Od invece intensificare la cura dei malarici e proseguirla fino al conseguimento ideale del fine consistente nella estirpazione della malaria dal corpo umano,

unico vero depositario dell'infezione? Difficili sono ambedue le azioni, ma incomparabilmente maggiori sono all'atto pratico le difficoltà del primo genere di lotta.

Ma, anche a pari condizioni di attuabilità, puo veramente attendersi dalla profilassi un'azione così energica e radicale quale devesi ottenere da una campagna antimalarica, ed un'azione bonificatrice così rapida quale lo Stato ha il diritto oggidì di richiedere alla scienza? Ormai è permesso di dubitarne e nessuno, neppure i feticisti delle attuali statistiche malariche e dei motodi di lotta in vigore, possono affermarlo dinanzi alla persistenza di anofeli infetti.

La permanenza di questo pericolo infatti crea questo dilemma: o la profilassi non si eseguisce o questa non corrisponde al suo fine che non è quello soltanto di soffocare sul loro inizio le nuove infezioni, ma anche di pervenire gradatamente all'estinzione delle vecchie. Nel primo caso è inutile farsi illusioni; ragioni economiche e sociali impediscono di far di più o molto di più di quello che si fa oggi, eccetto che non si vogliano ripetere le condizioni artificiali degli esperimenti eseguiti tra il 1900 ed il 1902; nel secondo è inutile ogni discussione (1). E che questo secondo caso sia molto probabile lo dicono i seguenti fatti. È noto che i gameti resistono a dosi fortissime e prolungate di chinino a tal punto da essere capaci di infettare ancora gli anofeli. Le recidive a lunghi intervalli, ormai è riconosciuto dalla maggior parte degli studiosi, sono determinate dalla partenogenesi dei gameti, onde può nascere il dubbio che l'intervento terapeutico anche più energico riesca in tali casi troppo tardivo agli effetti della profilassi e come mezzo atto ad impedire l'infezione degli anofeli.

È notorio ancora che piccole dose di chinino favoriscono la produzione precoce di gameti. (È insita in grandissimo numero di esseri la facoltà di provvedere precocemente agli atti necessari ad assicurare la perpetuazione e la diffusione della specie quando le condizioni esterne si rendano sfavorevoli ad essi). La grande maggioranza degli abitanti di una zona malarica sono malati cronici. Di qui si deduce che le piccole dosi di chinino non possono riuscire che in iscarsa misura ad impedire la formazione dei gameti e molto meno ad ucciderli; e però se esse costituiscono un ottimo mezzo profilattico per i sani non possono rispondere al loro fine ossia alla profilassi generale, per essere insufficienti nell'azione curativa.

Più sicuro affidamento dà a mio avviso la cura intensiva dei malarici, anche per la sua maggiore praticità, essendo limitabile ed un periodo relati-

(1) Barbagallo pubblica sugli Atti della Società per gli studi della malaria (vol. X, 1909, pag. 519) una statistica, dalla quale risulterebbe una graduale riduzione degli anofeli infetti dal 1904 al 1909 nel podere Perogrande (Piana di Catania) ove da vari anni si eseguisce la profilassi. Per ragioni di spazio, mi limiterò ad osservare che il reperto di Barbagallo va tutt'altro che scevro da critica e che, comunque, dà ragione a chi dubita della efficacia del metodo profilattico, come metodo curativo.

vamente breve. Questa cura come è noto vuol essere fatta secondo due piani: cura primaverile molto generalizzata, nel periodo cioè nel quale si preparano le recidive destinate ad allacciare la precedente alla successiva epidemia; cura individuale in ogni periodo dell'anno allorchè si manifesta la febbre. Io non mi estenderò ora qui ad illustrare questo metodo di cura che risponde ad un concetto già entrato fortunatamente nella convinzione generale. Mi piace però, e lo credo utile, come rivendicazione della scienza italiana di ricordare brevemente in che modo quel concetto è sorto (1).

Il concetto della cura radicale dei malarici come prima fondamentale norma diretta ad impedire la diffusione dell'infezione è, contrariamente alla profilassi, un corollario naturale del conosciuto ciclo dei parassiti malarici.

Ed infatti chiaro esso si era presentato alla mente del nostro maggior cultore di zoologia medica, il Grassi, quando il piano organico dei suoi studi era pressochè terminato. Dopo di essere riuscito con un procedimento di selezione, già da lui felicemente applicato alla ricerca degli ospiti secondi di vari parassiti, a scoprire l'ospite definitivo degli emosporidi umani, dimostrò come la loro vita è circoscritta nei nostri paesi entro i limiti rigorosi del ciclo segnato dall'uomo e dell'anofele.

Non solo, ma questo ciclo, contrariamente a quelli di altri parassiti, complicati di cicli secondari innestati al ciclo generale, è unico e semplice; i parassiti malarici dell'uomo non sono infatti ereditari negli anofeli come altri emosporidi di alcuni animali domestici (Babesia); con altre parole, gli anofeli nascono innocui e prendono dall'uomo ed all'uomo trasmettono l'infezione non diversamente che le stesse zanzare per alcune specie di *filaria*, il maiale ed il bue per le *tenie dell'uomo*, la pulce per una *tenia del cane*, ecc.

Ma non bastavano queste cognizioni ad orientare un'efficace azione antimalarica; occorreva mettere in relazione le nuove cognizioni sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici cogl'insegnamenti empirici dell'epidemiologia e rischiarare questa di nuova luce; e difatti dal novembre 1898 al giugno 1899 egli riuscì a stabilire: che le infezioni primitive avvengono di norma negli ultimi 7 mesi dell'anno, durante i quali le zanzare possono contrarre l'infezione — di solito fino a tutto ottobre, qualche volta anche in novembre (Italia media e meridionale) e serbare l'infezione alle ghiandole salivari per tutto l'inverno — che, dopo il dicembre sia perchè gli anofeli pungono molto raramente, sia perchè diminuiscono notevolmente di numero, specialmente nelle abitazioni, i casi di infezione primitiva, pure essendo possibili, sono di regola assai rari (2); che in

(1) Poco tempo dopo Grassi, anche Koch formulava il concetto della cura preepidemica dei malarici. La base epidemiologica sulla quale egli si fondava non era però nè originale, nè esatta.

(2) Grassi riscontrò (*Studi di un zoologo sulla malaria* 2ª edizione pag. 154) nel 1900 due anofeli infetti alle ghiandole salivari, su 500 esaminati tra il gennaio ed il maggio, provenienti da Locate Triulzi (Lombardia), Maccarese e dalle Paludi Pontine; i due infetti

marzo gli anofeli superstiti dell'inverno escono a deporre le uova e morendo tutti indistintamente spezzano necessariamente il legame, già straordinariamente assottigliato, tra l'infezione anofelica dell'anno precedente e quello successivo; che i nuovi anofeli dell'annata non possono infettarsi se non verso la metà di maggio e non possono essere capaci di inoculare la malaria se non entro la prima decade di giugno; che per conseguenza le febbri dei primi cinque mesi dell' anno sono nella quasi totalità soltanto recidive delle infezioni contratte l'anno o gli anni precedenti e che mercè le recidive del maggio, del giugno e forse anche del luglio si riallaccia la nuova alle vecchie epidemie.

Quali insegnamenti pratici dovevano scaturire dal blocco saldo e completo di queste conoscenze biologiche? Innanzi tutto il più ovvio ossia la soppressione dei focolai di infezione ed ecco quindi formulato il concetto ed il piano della cura radicale dei malarici. E infatti, già sul principio dell'estate 1899, Grassi ebbe la esatta visione del problema della lotta antimalarica nella sua vastità e così traduceva nettamente e recisamente il suo pensiero :

« Ora viene il punto più importante. Come ho detto più sopra, risulta dalle ricerche da me fatte sugli anofeli che essi nei mesi precedenti la nuova stagione malarica, ossia in complesso di primavera, quasi non sono infetti, mentre invece vi sono sempre uomini infetti di malaria, ossia recidivanti, come ha dimostrato il Dionisi. L'uomo può dunque definirsi depositario dei germi dell'infezione per la nuova stagione.

« Occorrerà quindi, sopratutto nell'epoca or detta, curare con grandissimo scrupolo gli uomini malarici. Questa cura riuscirà però un ottimo mezzo preventivo di nuove infezioni anche in qualunque altra epoca dell'anno. In molti luoghi occorrerà isolare gli ammalati o anche, se si può, trasportarli in paese non malarico. In ogni modo, poichè contro la malaria possediamo dei rimedi sicuri e mezzi diagnostici infallibili, e d'altra parte la malaria non è malattia segreta, è mia ferma convinzione, che per sradicare la malattia del nostro bel paese sia rimedio eroico la cura fatta rigorosamente di tutti gli uomini malarici.

« Essi, finchè restano nei luoghi malarici sono pericolosi per sè (reinfezione), e per gli altri. Un malarico, punto da venti anofeli al giorno, in poco tempo, d'estate può propagare la malaria a centinaia di individui sani. Questa propagazione si può impedire, curandolo opportunamente ». E più innanzi :

« Questi miseri, deboli, mal nutriti, serbano nel loro sangue per molti mesi il germe fatale che poi, favorito dal calore estivo, si svilupperà, sarà

---

facevano parte dei blocchi di anofeli catturati nelle Paludi Pontine; uno fu trovato in febbraio e l'altro in marzo.

Io stesso ho rinvenuto nel gennaio di quest'anno (giorno 28) un anofele infetto alle ghiandole salivari, proveniente da Porto, e catturato in una grotta (osservazione inedita).

diffuso dagli anofeli, propagherà la febbre e la morte. *Curando i malarici, distruggiamo la malaria* » (1).

La deduzione non era soltanto razionale ma anche praticamente attuabile. E lo dimostrava il Grassi stesso quando, nel 1900, riusciva, in seguito ad una rigorosa cura primaverile, a mantener sani 104 ferrovieri durante tutta la stagione malarica in una plaga (vicinanze di Pesto) ove il 100 % degli abitanti erano malarici (2), e coll'esperimento di Ostia nel 1901, accoppiando la cura radicale alla profilassi quotidiana (3).

Ma purtroppo l'insegnamento diretto non era bastato a persuadere e a segnare la traccia per le successive campagne antimalariche. Occorrevano l'esperienza lunga e la delusione quasi universale per aprire gli occhi alla realtà delle cose. Oggigiorno quasi tutti i più spassionati e competenti studiosi di malaria hanno reso giustizia agli insegnamenti della nuova dottrina ed è merito specialmente di A. Negri, l'insigne studioso di protistologia medica dell'Università di Pavia, l'aver rimesso praticamente in vigore la formula dimenticata o ripristinata allo stato di enunciato, dopo gli scritti e gli esperimenti di Grassi, pur decisamente probativi, corsi tra il 1898 ed il 1901. Egli ha attuato la *bonifica umana* su vasta zona della Lombardia e del Piemonte, con sì felici risultati da poter pronunciare il giudizio che « *la bonifica umana è nella lotta contro la malaria un metodo di indiscutibile, eccezionale valore* ». Chi sa quanta diligenza e quanta finezza presiedano agli studi promossi dalla gloriosa scuola di Camillo Golgi, e quanta circospezione circondi di solito i i giudizi sui fatti da essa scoperti, saprà apprezzare al loro giusto valore le parole di A. Negri; contro le quali, per la serietà della origine, possono aver forza, se non in tenuissimo grado le critiche verbali, ma occorre opporre la documentazione dei fatti, precisati con altrettanta scrupolosità e con uguale attitudine sperimentale conseguiti ed osservati (4).

La cura radicale dei malarici eseguita a tempo opportuno deve essere dunque il cardine delle future lotte contro la malaria; allora soltanto la frase felice di Tommasi-Crudeli e di Gosio, la *bonifica umana*, avrà acquistato il suo vero ed intero significato di fine a sè stessa e di mezzo inteso a rendere impotente l'anofelismo. E questo è il grande merito, nel campo pratico, delle nuove scoperte, perchè la bonifica umana e la conseguente inettitudine degli anofeli ad in-

(1) B. GRASSI. *Le recenti scoperte sulla malaria esposte in forma popolare* (Estratto dal fascicolo 7° della « Rivista di Scienze Biologiche ». Luglio 1899; pag. 50. L'estratto è però uscito il 1° settembte.

(2) B. GRASSI. *Relazione dell'esperimento di preservazione dalla malaria fatto sui ferrovieri nella piana di Capaccio.* Roma 1901.

(3) B. GRASSI. *Relazione dell'esperimento di profilassi chimica contro l'infezione malarica fatto ad Ostia nel 1901.* Roma 1902.

(4) A, NEGRI. *Sul valore della bonifica umana come mezzo di lotta contro la malaria.* Pavia 1909.

ID. *Ulteriori osservazioni sul valore della « bonifica umana » come mezzo di lotta contro la malaria.* Pavia 1910.

fettare si presentano alla mente compito assai meno dispendioso e di effetto assai più rapido e sicuro della bonifica iniziale del suolo. Sradicando la malaria dal suo terreno naturale di cultura, l'uomo, possiamo rendere sane ed abitabili le regioni attualmente più malsane. Ecco un grande affidamento dato dalle scienze biologiche all'economia pubblica. Promuova lo Stato la cura energica dei malarici ed avrà compiuto due opere colossali: la redenzione dell'Italia malarica ed il rinascimento dell'agricoltura in buona parte del Paese. Diamo alle popolazioni la sicurezza della salute ed il capitale si sentirà più incoraggiato che non ora a volgersi alle terre per metterle in valore, per introdurvi popolazioni stabili, per eseguirvi infine la bonifica agraria, degno coronamento della lotta contro la malaria ed a sua volta sorgente di benessere e di salute. L'opera gigantesca della bonofica idraulica, superiore attualmente alle forze isolate dello Stato, potrà meglio essere compiuta più tardi col concorso delle forze vive del paese che lavora a produrre fonti di ricchezza; e queste forze vive lo Stato può stimolare ed aiutare solo che voglia affrontare seriamente il problema della malaria.

Ora, siccome il problema è solubile, non certo con facili e blande provvedimenti, ma con vigorosa ed intensa fatica, in un periodo di anni relativamente breve, così lo Stato non può dilazionare oltre il suo volonteroso ed energico intervento. È questione non solo di umanità, ma di economia sociale, di incremento nella produzione della ricchezza; lo stimolo economico sia almeno più vivo ed efficace di quello che non sia stato sin'ora l'impulso del sentimento.

***

Un'altra importante constatazione permettono di fare i risultati delle ricerche eseguite con Matteuzzi. In ottobre ed in novembre, come si è veduto, la percentuale degli anofeli infetti è inferiore a quella dei mesi estivi; invece, le percentuali raccolte da altri Autori segnano generalmente, nello stesso periodo, un aumento. Grassi, infatti, riscontrò il 75 % nel 1898 a Maccarese, Martirano (1) a Trinitapoli nel 1901 il 9 % in ottobre ed il 18 % in dicembre — l'esame delle ghiandole salivari fu tralasciato — da un massimo estivo del 7 % (luglio ed agosto). La ragione della differenza tra le cifre nostre e quelle degli Autori precedenti è chiara e risulta da quanto abbiamo già spiegato: gli anofeli da noi esaminati erano essenzialmente catturati nei dintorni non entro le abitazioni, come quelli sui quali Grassi e Martirano avevano fondato le loro percentuali.

Orbene, chi non vede in questo fatto una delle grandi benemerenze delle reticelle metalliche, pur tanto screditate da alcuni malariologi?

Per esse, infatti, viene del tutto, o quasi, soppresso il forte contingente

(1) Martirano. *La malaria nel mezzogiorno d'Italia*, 1ª Memoria. Atti della Società per gli Studî della malaria. Vol. 11, pag. 219. Anno 1902.

di anofeli infetti nelle case dall'ottobre al dicembre, contingente che, per essere stazionario, riesce eminentemente pericoloso. Basterebbe questo benefico servizio, a rendere preziosissimo l'ausilio delle reti metalliche nella lotta contro la malaria, come quello che impedisce le frequenti infezioni primitive dell'autunno e le scarsissime infezioni primitive dell'inverno.

Ma questa considerazione ci conduce senz'altro ad una più vasta concezione dell'utilità della profilassi meccanica che non sia stata sin'ora rimarcata dagli Autori.

Gli avversarî del sistema della protezione delle abitazioni colle reticelle non hanno dato, a mio avviso, sufficiente importanza, al fatto che le retine non fungono soltanto come mezzo di difesa delle case dalla malaria venuta dall'esterno, ma anche come una difesa dell'esterno contro la malaria proveniente dalle case. Per persuadersene basta tener presente che le retine impediscono il ricambio quotidiano degli anofeli, così attivo nei locali indifesi, specialmente durante i crepuscoli per l'*A. claviger* e l'*A. pseudopictus*, durante la notte per l'*A. superpictus;* con altre parole, i pochi anofeli che la trascuratezza dei casigliani lascia penetrare nelle abitazioni son destinati in massima parte a rimanere chiusi nella prigione da loro stessi varcata; ben difficilmente essi ritroveranno, infatti, per ripassarlo, il forellino o la fenditura per cui sono penetrati.

Orbene, chi, dopo quanto ho detto, non vede nella applicazione delle retine alle finestre non solo la trappola che sottrae inesorabilmente alla circolazione dell'epidemia la quasi totalità degli anofeli eventualmente infettatisi nell'interno delle case, ma appunto perciò il migliore isolamento automatico del malarico, ossia del vero focolare di infezione, dall'ambiente endemico? Si dirà che i malarici, poco riguardosi delle norme di difesa individuale, si offrono alle punture degli anofeli anche all'aperto; ma, tralasciando per ora di parlare degli elementi che concorrono a frustrare in parte l'azione della profilassi, osservo che l'inconveniente deplorato non sopprime e neppure attenua molto l'efficacia dell'isolamento. Gli anofeli infatti non pungono soltanto ai crepuscoli, ma anche di notte e di giorno purchè la luce non sia molto viva. Nelle case quindi si va soggetti alle punture tanto di notte, durante il sonno, quanto di giorno, stando seduti od in faccende che non esigano movimenti rapidi e prolungati del corpo; i bambini specialmente, per ovvie ragioni, sono particolarmente presi di mira. Si aggiunga, come ho già detto, che l'*A. superpictus* suole generalmente penetrare di notte nelle case per le finestre aperte ed uscire subito di nuovo dopo aver succhiato.

Io credo che i sostenitori o gli avversarî della profilassi meccanica non abbiamo a sufficienza riflettuto, come ho già detto più sopra, ai vantaggi reali recati da essa e siano stati fuorviati dalle difficoltà che offre indubbiamente la rispondenza assoluta del mezzo difensivo in azione. Ma all'applica-

zione pratica di una norma profilattica di azione automatica come questa non è necessario chiedere risultati assoluti ; nel caso nostro poi, come si è visto più sopra, effetti veramente benefici non possono mancare anche se il meccanismo risente alquanto della negligenza degli interessati al suo buon funzionamento. Tutto sta nel procurare che la relatività del funzionamento non sia troppo al disotto del grado ideale, e senza dubbio, da questo lato, ancora qualche cosa resta a fare. Io ricordo che ad Albanella, nella piana di Capaccio (dintorni di Pesto) nel periodo dell' anno più gravemente malarico, furono preservati dall' infezione ben 104 ferrovieri in una zona che dava alla statistica il 100 % di malarici. La rispondenza dell'azione al disegno preordinato fu veramente perfetta ed il risultato impressionante, per quanto previsto. Orbene, perchè quello che si è fatto ad Albanella, e che fu ottenuto anche in altri luoghi specialmente per opera della direzione sanitaria delle Ferrovie dello Stato, perchè, dico, gli effetti mirabili conseguiti allora non si possono moltiplicare e generalizzare ? Si obietterà che quello di Albanella era tuttavia soltanto un esperimento, una prova su piccola scala, ove era facile quindi svolgere quell'azione intensa di vigilanza che non può necessariamente esplicarsi su zone troppo estese. Ciò è vero : quello di Albanella fu un esperimento, ma insieme e sopratutto un grande insegnamento nel campo pratico ; fu per così dire, un campo sperimentale della profilassi meccanica a cui le popolazioni attinsero una convinzione che nessuna propaganda verbale avrebbe potuto indurre. E quale convinzione! Non era passato un mese dall'inizio del funzionamento che gli effetti, palesi, eloquenti suscitarono il più grande entusiasmo ed il maggior fervore nella zona protetta ; allora la vigilanza da parte del personale, specialmente addetto a ciò, non ebbe più bisogno di lottare contro l'incredulità od il malvolere ; a rigor di termini, anzi, avrebbe potuto cessare perchè i casigliani erano divenuti i più ferventi cooperatori alla buona riuscita dell'esperimento e.... guai a quella zanzara che, non ostante le precauzioni, ormai divenute atti abituali della vita quotidiana, avesse potuto varcare la barriera delle retine ! Non solo, ma com'era naturale, la condizione di salute dei ferrovieri, compresi nella zona di esperimento, cominciò a suscitare le invidie degli altri che ne erano fuori; donde recriminazioni e proteste, per il diverso trattamento. Ecco la più bella ed esauriente risposta che si può dare a chi non abbia soverchia fiducia nella profilassi meccanica. Si faccia opera di insegnamento e di propaganda tra le popolazioni più refrattarie e più ignoranti, ma non colla persuasione verbale, destinata *a priori* all'insuccesso, nelle schermaglie col pregiudizio tradizionale, ma coll'esempio, coll' opera indefessa, sostenuta dall'amore per gli infelici e dalla fede nella riuscita. Sarà fatica grave e dispendiosa, è vero, ma relativamente breve ed incomparabilmente lieve rispetto alla grandezza dell'impresa che sarà per generare.

La profilassi meccanica quindi deve essere difesa e sostenuta da chi abbia

chiara e completa la visione del problema antimalarico. E men che non si creda troverà essa del resto, ostili le popolazioni, per ragioni di per sè stesse estranee all'intendimento profilattico, ma preziosissime per l'utilizzazione che se ne può fare. La gente vede nelle reticelle il mezzo per difendersi dalla tortura delle zanzare, delle mosche, e dagli insetti in generale, che insudîciano la casa, in altre parole, il mezzo per rendere più confortevole la dimora in plaghe rese per lo più poco ospitali, non solo dalla malaria, ma anche da tante piccole e quotidiane molestie. Orbene, questi benefici secondarî delle reticelle sono elementi, che il sanitario può facilmente sfruttare a vantaggio della profilassi, nel momento iniziale dell'applicazione; l'utilità vera e completa delle retine si paleserà in seguito alle popolazioni, e nemmeno troppo tardi. Per parte mia posso dire che nell'Agro Romano, che io conosco in modo più completo, i ferrovieri non si acconcierebbero più ormai alla privazione delle retine, e che generale e forte è il lamento dei lavoratori dei campi laddove — pur troppo quasi dappertutto — essi vengono lasciati dai loro padroni esposti interamente alle offese delle zanzare, senza neppur la parvenza di una protezione, o con le risibili traccie di un'idea che meritava miglior sorte.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL' UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal prof. AUGUSTO MURRI

La desmoide reazione di Sahli

per il dott. G. CANTONI.

Non vi ha forse medico pratico, che nell'esercizio della medicina non abbia avuto occasione di lamentare la mancanza di un metodo comodo e facile, col quale egli potesse rendersi conto con sufficiente attendibilità sullo stato delle funzioni gastriche degli ammalati di stomaco. È bensì vero, che i pasti di prova e il sondaggio dello stomaco costituiscono un'acquisto d'incontestabile valore nella diagnostica delle gastropatie, ma errerebbe chi credesse di accordare a tale metodo una diffusa applicazione pratica. L'esame della funzionalità gastrica mediante il sondaggio dello stomaco e i pasti di prova rimane anche oggi, dopo molti anni della sua comparsa, un mezzo di ricerca aristocratico riservato agli ospedali e alle cliniche, e che solo rare volte compare nella pratica usuale. Difficoltà d'ordine vario riferentisi, o al malato, che non vuole assoggettarsi alla manovra non troppo gradita, o non vi può essere sottoposto per peculiari affezioni, limitano in non pochi casi l'uso del medesimo; mentre d'altro canto assai spesso il sanitario non ha a sua disposizione nè il tempo, nè la perizia necessaria per le opportune ricerche; le quali anche ridotte alle semplici determinazioni qualitative dell'acido cloridrico, e dell'acido lattico e forse dell'acidità totale, non sono poi così ovvie e di così facile interpretazione come potrebbe apparire dalla lettura di un trattato, senza

tener conto ancora, che esse richiedono un apposito materiale che è difficile poter avere sempre sottomano nell'esercizio di condotta.

Spesso anche dopo un pasto di prova laboriosamente ottenuto, il medico volonteroso non riesce a concludere sulle condizioni funzionali dello stomaco del suo infermo, vuoi perchè l'estrazione avvenne in tempo non opportuno, vuoi perchè l'indagine non potè essere completa, vuoi per imperfezione del metodo stesso. Giacchè è notorio come l'esame delle funzioni gastriche coi pasti di prova porti con sè un inconveniente fondamentale: l'uniformità dello stimolo; quello non tien sufficiente conto delle differenze, delle simpatie individuali che esistono tanto negli stati fisiologici, che patologici, in rapporto alla qualità e alla quantità degli alimenti; differenze, simpatie che costituiscono delle vere e proprie idiosincrasie. Ora come si può credere che una pagnottina e un bicchier d'acqua, ovvero una bistecca ed una pagnottina possano fornirci sempre il valore di massima funzione di ciascun stomaco? È ammissibile che si possano considerare identici lo stomaco di una signorina che si pasce di letture, con quello di un contadino che si ciba esclusivamente di polenta? È troppo ovvio il pensare che uno stimolo, che sarà insufficiente per l'uno, potrà essere inadatto per l'altra, e che in qualunque modo i risultati del chimismo gastrico saranno incompleti e inesatti. Senza tener conto ancora, che una bistecca od una pagnottina non in tutti risvegliano quell'insieme d'impressioni sensoriali, che dopo Pawlow, tanta parte hanno nella secrezione del succo gastrico. È vero che nel più gran numero di volte ciò che importa al medico è la dimostrazione dell'acido cloridrico libero nel pasto di prova; ma tutti possono dire a questo riguardo, che è appunto tale dimostrazione, che pur nelle condizioni fisiologiche e più frequentemente nelle patologiche fallisce e non di rado si riesce a metterlo in evidenza solo dopo ripetuti tentativi, variando il tempo d'estrazione o il pasto di prova; il che se non toglie valore assolutamente all'esame dello stomaco coi pasti di prova, costituisce una difficoltà non indifferente al suo uso. Per tutte queste ragioni la mente speculativa di Sahli ideò un metodo facile, alla portata di tutti, che servisse, almeno tale era l'intendimento dell'autore, a saggiare la funzionalità gastrica nelle sue naturali condizioni. Il metodo, suffragato da un sufficiente controllo clinico, venne reso noto circa tre anni or sono, sotto il nome di *desmoide reazione*. Esso si basa sulla nozione, già acquisita in scienza per opera dello Schmidt, che il connettivo crudo si scioglie e viene digerito unicamente dal succo gastrico, cioè dall'acido cloridrico e della pepsina. Ma mentre il clinico di Dresda, per studiare la facoltà digerente dello stomaco, fa ingerire ai suoi malati quantità di carne leggermente riscaldata e ricerca negli escrementi i residui dell'imperfetta digestione; il Sahli invece si vale della proprietà del connettivo crudo, che adopera sotto forma di fili sottilissimi per chiudere in una borsetta di gomma, inattaccabile dagli enzimi dell'apparecchio digerente, una sostanza indicatrice (iodoformio, bleu di metilene); la quale viene messa in libertà solo per la dissoluzione del cingolo connettivale, e quindi solamente da un succo gastrico, che contenga acido cloridrico e pepsina. La comparsa della sostanza indicatrice nell'urina o nella saliva è pertanto indice di una normale secrezione gastrica.

Aprioristicamente considerato il metodo di Sahli offre su quello di Schmidt notevoli vantaggi; prima di tutto una maggior facilità di ricerca, in secondo luogo

quello permette di riconoscere la funzionalità gastrica nelle sue condizioni naturali, dopo un pasto qualunque, a piacimento dell'infermo, mentre la dieta di Schmidt uniforme e fissa com'è deve necessariamente urtare contro intolleranze e stati abitudinari tali da frustrare il valore della ricerca stessa; poichè è fuori dubbio che non tutti gli individui, specialmente i gastro-pazienti, possono appetire e tollerare 100 grammi di carne cruda, senza contare inoltre i pericoli d'errore a cui espone un esame macro e microscopico delle feci se non è condotto con moltissima diligenza e pazienza. Secondo Sahli la desmoide reazione deve ritenersi positiva quando il bleu di metilene o il suo cromogeno compaiono nelle urine entro 18 o 20 ore dal pasto, più in là, la caratteristica colorazione verde dell'urina non ha valore e deve considerarsi la prova negativa. Il primo che sperimentò il metodo di Sahli fu Eichler della Clinica di Ewald. Egli indagò dapprima se le capsule, che egli confezionava collo stesso materiale di Sahli, si sciogliessero in altri succhi che non fossero quello gastrico. Assicuratosi che solo l'acido cloridrico e la pepsina avevano il potere di digerire il catgut, egli teneva immerse le borsette già confezionate nell'acqua per un certo tempo avanti della loro somministrazione affine di aumentarne il peso, perchè avessero così più facilmente a raggiungere il fondo dello stomaco. I risultati delle sue esperienze condotte su di un numero abbastanza ragguardevole di malati furono favorevoli alla bontà del metodo; anzi Eichler aggiungeva che la desmoide reazione era superiore per esattezza e facilità di esecuzione alla dieta proposta da Schmidt, che egli aveva preso a termine di confronto.

Kühn in una lunga serie di ricerche cliniche, confermando i risultati di Eichler, raccontava il caso di un paziente al quale non si poteva sondare lo stomaco e la diagnosi pendeva incerta tra la perigastrite da ulcera e la tubercolosi, ora l'assenza costante della desmoide reazione fece ammettere la tubercolosi, ciò che l'esito ulteriore della malattia confermò pienamente.

Anche Stauder, in una comunicazione fatta alla Società di medicina di Monaco, lodava la bontà e utilità della desmoide reazione, pur dubitando che questa potesse essere un segno specifico, univoco di normale secrezione gastrica.

Einhorn in base ad osservazioni cliniche sospettò che le borsette potessero aprirsi anche nell'intestino. A queste prime avvisaglie di critica seguirono i lavori di Saito e di Lewinskj i quali negarono alla desmoide reazione quella attendibilità che i precedenti sperimentatori le avevano concesso.

Saito in uno studio sperimentale dell'argomento sui cani si propose la risoluzione di diversi quesiti: 1° dove veniva digerito il catgut, 2° riassorbimento della sostanza colorante adoperata come indicatore, 3° l'eliminazione dell'indicatore; ma a quest'ultima questione egli non ammetteva gran valore quando prima dell'esperienza si fosse edotti sull'integrità funzionali dei reni. Ma sulle altre le cose correvano ben diversamente. Egli sosteneva che la digestione del catgut nello stomaco era soggetto ad una serie non indifferente di fattori; sia dallo stato di concentrazione del succo gastrico, sia dalla quantità degli alimenti ingeriti, sia dall'attività dei movimenti meccanici dello stomaco, ciascuno dei quali poteva influire sul manifestarsi della desmoide reazione non solo in riguardo al tempo, ma anche intralciandola completamente. E ancora gli riusciva di stabilire, mediante la legatura successiva dei due orifici gastrici, che il bleu di metilene non era assorbito dalla

mucosa gastrica; ma quel che è più egli asseriva che le mescolanze di estratto pancreatico e intestinale di cane come pure quelle di estratti pancreatici, intestinali e di bile portavano ugualmente la dissoluzione del catgut. Però le maggiori contestazioni al valore della desmoide reazione vennero da Lewinskj della clinica di Schmidt. Quest'autore, dopo aver rivendicato al suo maestro la nozione, che la digestione del connettivo crudo è opera esclusiva e specifica del succo gastrico, pone a confronto la desmoide reazione e il pasto di Schmidt in 47 malati; non credendo attendibili i dati di Eichler, poichè questo autore aveva portato una modificazione arbitraria alla dieta di Schmidt, somministrando 80 grammi di carne in due volte in luogo di 100 in una sola volta. Dei 47 casi studiati, in 32 la desmoide reazione e la dieta di Schmidt diedero risultati concordanti tra loro e coi dati del chimismo gastrico esplorato coi pasti di prova; in 8 la desmoide reazione fu positiva mentre le feci contenevano così notevoli quantità di tessuto connettivo da fare ammettere, soggiunge Lewinskj, più o meno profondamente turbata la funzione gastrica; negli ultimi 7 invece, mentre mancò la colorazione verde dell'urina, si trovarono solo minime tracce di tessuto connettivo negli escrementi. Egli d'altra parte confermava le osservazioni di Saito che le capsule confezionate con tecnica e materiale uguale a quelle di Sahli, come pure il catgut era digerito da mescolanze di estratto pancreatico e intestinale di maiale alcalinizzato con soda; come pure dalla pancreatina e estratto intestinale pure alcalinizzati con soda e ancora sosteneva che la digestione del catgut si effettuava anche quando mancava il fermento peptico nei succhi gastrici.

Dopo tali critiche la desmoide reazione giacque come cosa morta. Io avevo compiuto fin da quel tempo queste mie ricerche, sembrandomi opportuno in tante opposizioni di fatti compiere nuovi studi, giacchè l'interesse e l'utilità che il metodo avrebbe potuto assumere nella pratica, se realmente rispondente allo scopo, li giustificava. Senza dubbio il fatto più importante messo in rilievo da Saito e Lewinskj è quello della digeribilità del catgut, tipo Sahli, negli estratti pancreatici puri o associati agli estratti intestinali alcalinizzati con soda rispettivamente del cane e del maiale. Questo risultato demolisce la base fondamentale su cui poggia la desmoide reazione, giacchè è troppo evidente, che, se la digestione del catgut non è opera esclusiva del succo gastrico non si può da quella detrarre argomenti sulle condizioni funzionali dello stomaco. Le altre obbiezioni, se pure modificano alcuni criteri di valutazione, non si oppongono assolutamente all'attendibilità del metodo; senza tener conto d'altra parte che quando Lewinskj per giudicare dell'esattezza del metodo di Sahli si vale del raffronto dei risultati ottenuti col pasto di Schmidt, parte da un presupposto assai infido; cioè di accordare alla dieta dello Schmidt un valore che non ha e non può avere. Poichè non può essere ignoto a Lewinskj, come non è ignoto a nessun medico, che in fatto di alimenti vi sono unicamente degli individui, i quali hanno gusti, appetiti, digeribilità diversa. Ora i 100 grammi di carne leggermente riscaldata, che si somministrano a dei malati, se non spesso, però neppure eccezionalmente devono urtare contro stati individuali d'intolleranza; e trovare in stomaci, anche con secrezione normale, condizioni inadatte per la loro digestione. E per questo non farebbe meraviglia che in 8 sui 47 infermi presi in esame, mentre il pasto di prova dello Schmidt, lasciava supporre in essi alterata la funzione gastrica, la desmoide reazione potesse al contrario indicare la presenza in quei succhi

gastrici dell'acido cloridrico e la pepsina. Neppure senza spiegazione rimangono quegli altri 7 casi di Lewinskj, in cui mancò la colorazione verde dell'urina mentre le feci contenevano solo tracce di tessuto connettivo. Senza insistere sopra l'osservazione che è un poco strano perchè il catgut, il quale, secondo l'esperienza di Lewinskj, sarebbe digerito oltre che dal succo gastrico anche dal succo pancreatico, in quelle 7 volte non fosse attaccato da nessuno di questi due secreti, laddove l'attività del succo gastrico era tanta che 100 grammi di carne cruda erano completamente digeriti, questi casi possono avere una soddisfacente spiegazione in una delle seguenti ipotesi: o che la confezione delle capsule era manchevole nel senso, che anche dopo la digestione del catgut non si sono aperte per dar esito alla sostanza indicatrice, oppure non sieno rimaste a sufficienza nello stomaco per uno svotamento troppo rapido del medesimo; giacchè oramai è completamente abbandonato il concetto vitalistico che il piloro vegli al passaggio dei soli alimenti digeriti; oppure accogliendo le ultime cognizioni sulla sedimentazione degli alimenti nello stomaco, dimostrata anche dal sondaggio frazionato di Schartz e Bartenstein si può credere che le borsette della desmoide reazione ingerite dopo il pasto occupassero il centro della massa alimentare e pur rimanendo a lungo nella cavità gastrica fossero solo assai tardi e per un periodo di tempo troppo breve aggredite dal succo gastrico, e passassero quindi immodificate nell'intestino dove dovevano trovare un secreto pancreatico poco attivo (per quanto la diagnosi clinica non appoggi una tale ipotesi), se, come afferma Lewinskj, questo avrebbe il potere di digerire il catgut.

Mio primo scopo fu quello di verificare se realmente il catgut, preparato secondo l'indicazione di Sahli, si scioglieva in altri succhi, che non fossero quello gastrico. Per squisita cortesia del prof. Sahli potei avere il catgut e il rimanente materiale da lui consigliato. Preparai degli estratti freschi di pancreas, d'intestino del maiale, del bue, del cane; li alcalinizzai con carbonato sodico, li mescolavo in varia guisa fra loro aggiungendovi anche della bile in modo da avere per ogni singola specie di animale tre serie di capsule: una serie di puro estratto pancreatico; una seconda serie di estratto pancreatico intestinale; una terza di estratto pancreatico e bile. Ciascuna serie era formata da almeno quattro capsule in ciascuna delle quali gli estratti si trovavano riuniti in quantità diverse; evitavo la putrefazione mediante aggiunta in ciascuna capsula di sostanze antiputrefattive; alcalinizzavo sempre con carbonato sodico. Il catgut con le borsette, preparato secondo Sahli, immerse in queste capsule lasciate in termostato per 36 ore consecutive, si presentarono immodificate; e del potere digestivo dei miei estratti facevano fede grossi dischi di carne o di albumina d'uovo, i quali alla fine dell'esperienza erano totalmente scomparsi o notevolmente ridotti. Anche se non si evitavano i fenomeni putrefattivi, il catgut e le borsette si mantenevano intatti. Se invece di alcalinizzare con carbonato sodico si adoperava una soluzione di soda, specie se l'alcalinizzazione era un po' intensa, si osservava una più o meno completa digestione del catgut e l'apertura delle capsule; lo stesso fatto avveniva con pancreatina sola o associata ad estratto intestinale purchè alcalinizzati fortemente con soda. Il catgut o le borsette invece non erano digeriti da soluzioni progressivamente più concentrate di acido lattico o butirrico (1-20 %), oppure da mescolanza di questi due acidi, alle quali soluzioni si aggiungesse poi quantità variabili di pepsina; mentre la carne e il bianco d'uovo erano profon-

damente intaccati. Questi miei risultati concordano colle osservazioni di Sahli e di Eichler, e contraddicono a quelli di Saito e di Lewinskj. Io non posso credere che tali differenze sieno imputabili alla diversa qualità di materiale adoperata da questi ultimi ricercatori, in quanto che Lewinskj si fornì direttamente dal preparatore di Sahli; neppure parmi possibile che ciò sia dipeso da una tecnica difettosa nelle confezioni delle borsette, giacchè anche il solo catgut, secondo Lewinskj, veniva digerito dalle mistioni di estratti pancreatici intestinali. Io piuttosto ammetterei che la digestione del catgut nelle esperienze di questi autori dipendeva dall'alcalinizzazione che essi eseguivano con soluzioni di soda forse in eccesso, il che non avviene se si adoperano soluzioni di carbonato sodico. Che la soda potesse influire sulla digestione del catgut, io l'ho potuto verificare in molte prove di controllo, in cui gli stessi estratti pancreatici e intestinali, che erano inattivi se alcalinizzati con carbonato sodico, intaccavano fortemente il catgut qualora l'alcalinizzazione fosse stata fatta con soda in eccesso.

D'altra parte altre considerazioni teoriche rendevano verisimili i miei risultati in raffronto a quelli di Saito e di Lewinskj, poichè infatti lo stesso Lewinskj è un convinto sostenitore dell'indigeribilità del connettivo crudo in altri secreti dell'apparato digerente che non sia quello gastrico; era poco probabile che le manipolazioni alle quali Sahli sottopone il connettivo crudo per la sua trasformazione in catgut, ove si evita a bello studio ogni influenza nociva in ispecie quella della temperatura, avessero abolito radicalmente quella sua proprietà; e inoltre se realmente ciò fosse avvenuto non si comprenderebbe come la desmoide reazione non avesse a manifestarsi quasi costantemente in ogni individuo se il catgut fosse aggredibile da due succhi (gastrico, pancreatico) egualmente attivi. Ora la percentuale di 7 reazioni negative in 47 casi studiati da Lewinskj, è troppo alta per poter essere addebitata ad una mera accidentalità tanto più che in quei 7 casi non si parla di alcuna lesione del pancreas.

Io non potrei neppure confermare un altro dato di Lewinskj, che le digestioni artificiali con filtrati di pasti di prova nei quali il fermento peptico mancasse pur contenendo acido cloridrico libero sieno egualmente attivi sul catgut; io ho visto sempre che il catgut era digerito quando, oltre l'acido cloridrico, vi fosse presente anche pepsina. Il tempo occorrente per le digestioni artificiali era molto variabile e proporzionale, fino ad un certo punto, al grado di concentrazione dell'acido cloridrico e all'attività del fermento peptico; però le cifre da me ottenute sono alquanto difformi da quelle di Saito, il che potrebbe dipendere dalla qualità diversa di pepsina commerciale, sapendo come questa possa avere nelle multiformi preparazioni attività diverse.

Sui malati io solevo ripetere sopra ciascuno almeno due prove, somministrando le borsette al bleu di metilene ora prima, ora dopo, ora durante il pasto. Io avevo anche cura di concedere, nei limiti consentiti dalla loro malattia, a ciascun infermo quel pasto che meglio aggradisse. Nei rari risultati contradditori mi convinsi, che ciò dipendeva da una confezione non accurata delle borsette, perchè ripetendo la prova con altre borsette confezionate con una tecnica più precisa si avevano risultati quasi sempre identici.

Come apparisce dalle nostre esperienze, su 62 infermi in cui venne eseguita, la prova di Sahli risultò positiva in 43 con un intervallo di tempo da un *minimum*

di 5 ore ad un massimo di 27. È interessante notare come in 9 di questi casi il pasto di prova non mettesse in evidenza la presenza di acido cloridrico libero, mentre la desmoide reazione risultò positiva; negli altri 33 vi erano quantità più o meno grandi di acido cloridrico libero, la desmoide reazione fu pure presente. Tale contrasto di risultati è solo apparente in quantochè anche in quei 9 casi in cui mancava l'acido cloridrico libero la determinazione dell'acidità totale e la reazione qualitativa dell'acido lattico lasciavano ragionevolmente supporre che una secrezione di acido cloridrico libero era sicuramente avvenuta in ciascuno di quegli stomaci, solo che essendosi rapidamente combinato colle sostanze albuminoidi non era svelato dall'esame qualitativo del pasto di prova. La controprova di ciò la cercai alcune volte nella determinazione quantitativa del cloro contenuto nei pasti di prova. Tali casi rientrano per la loro spiegazione nelle osservazioni che feci antecedentemente sulla difettosità del pasto di prova come metodo di ricerca, difatti qui il pasto di prova, vuoi perchè esso rappresentasse uno stimolo inadeguato, sia per eccesso, sia per difetto, o ancora perchè l'estrazione fosse avvenuta in tempo non opportuno, mancava l'acido cloridrico libero, laddove la desmoide reazione eseguita durante un pasto comune ne svelava l'esistenza.

Riguardo al limite di tempo fissato da Sahli per considerare positiva la desmoide reazione, cioè che la colorazione verde, oppure il cromogeno del bleu di metilene si manifesti nell'orina entro le prime 20 ore, io farei una sola riserva dovuta alla seguente osservazione, che un infermo per ben due volte vomitò intatte le borsette rispettivamente dopo 18-14 ore dall'ingestione, e in una volta l'emissione non fu accompagnata da alcun residuo alimentare. Ciò lascia credere che la permanenza delle borsette nello stomaco possa protrarsi per lungo tempo e allora è possibile che anche la desmoide reazione ritardi oltre il limite stabilito da Sahli; giacchè come ha dimostrato Saito, la mucosa gastrica non assorbe la sostanza indicatrice.

Certo che il ritardo della comparsa della desmoide reazione può esser causa d'errore, se per una confezione poco accurata delle borsette, queste soffermandosi a lungo nell'intestino si aprino o in virtù di movimenti peristaltici energici, o per fenomeni di putrefazione senza che vi sia stata una reale digestione del catgut da parte del succo gastrico; e allora la comparsa di una reazione tardivamente positiva si ha ugualmente; tuttavia come io ebbi a verificarlo una volta, si può ritrovare in questi casi il catgut intatto nelle feci; tuttavia l'eliminazione di questa causa d'errore non è sempre facile e possibile.

Nei 23 casi in cui mancò la prova di Sahli, il pasto di prova o non conteneva acido cloridrico libero oppure solo minime tracce anche non dosabili insieme ad un'acidità totale bassa. In 5 casi di neoplasma gastrico e in uno di gastrite anacida, la prova di Sahli fu sempre ripetutamente negativa quantunque in uno la acidità totale devoluta ad acidi organici calcolata in acido cloridrico, raggiungesse la cifra ragguardevole di 2.7 % e la digestione artificiale vi dimostrasse pur anco la presenza del fermento peptico.

In dieci casi sia per le condizioni generali degli infermi, sia per la peculiare forma morbosa, sia per lo stato disemico, la funzione di secrezione gastrica doveva essere profondamente colpita; difatti in tutti quelli in cui fu possibile la sondatura dello stomaco, essa risultò assai inferiore alla norma. Ma poichè in alcuni

esami venne rintracciata la presenza di acido cloridrico liquido, per quanto in piccola quantità, si pone la domanda perchè fosse fallita la desmoide reazione. Non vi può essere dubbio che quelli fossero stomaci ipopeptici e ipocloridrici, tuttavia la mancanza della reazione potrebbe provare un'interpretazione nello svotamento troppo rapido dello stomaco, oppure nell'essersi le borsette disposte al centro della massa alimentare in modo da non esser rimaste tanto nell' una che nell'altra a sufficiente contatto col succo gastrico, già per sè stesso contingenza poco attivo, onde la mancata digestione del cingolo connettivale. Ed è appunto questo l'inconveniente che rende la desmoide reazione meno costante di quello che potrebbe essere. L'introduzione delle borsette a differenti periodi del pasto, se può ovviare qualche volta a tale deficenza, però non la elimina del tutto; per cui, in caso di esito negativo della desmoide reazione, non si può escludere che una certa secrezione di acido cloridrico e pepsina si effettui egualmente nello stomaco preso in esame. Molto più valore invece ha l'esito positivo per stabilire che vi fu una secrezione o normale o pressochè normale di acido cloridrico e di pepsina sempre che si sia sicuri della bontà del materiale che si adopera e dell'accurata esattezza nella confezione delle borsette. Certo però che ripetuti esiti negativi della reazione dopo la somministrazione delle borsette a periodo di tempo diverso, depongono per una secrezione assai scarsa di acido cloridrico e pepsina.

L'esito più o meno rapido della desmoide reazione, non permette però di fare alcuna sicura inferenza sul quantitativo o sul grado di concentrazione del succo gastrico; primieramente perchè vi sono malati che urinano raramente, magari due sole volte nello spazio di 18 ore, contro di che non giova neppure sempre un'abbondante introduzione di liquido, inoltre la comparsa del bleu di metilene è legata al suo passaggio nell'intestino, il che può essere ritardato per diminuita attività motoria dello stomaco, o per stenosi dell'orifizio pilorico, e ancora suppone normali le funzioni epatiche, renali, coefficienti che possono tutti influire a modificare il tempo di comparsa.

Recentemente Léon Meunier, portando una modificazione al metodo di Sahli, ha tentato di riconoscere quantitativamente la secrezione cloridrica. Egli sostituisce alle pillole di bleu di metilene, le perle d'etere come indicatore, il resto procede come nella desmoide reazione. Egli fa ingerire durante la colazione di Ewald, una borsetta all'etere e quanda compare l'eruttazione d'etere, indizio dell'avvenuta apertura della capsula, procede immediatamente al sondaggio dello stomaco e ne esamina il contenuto. In una serie di tali indagini egli ha potuto stabilire che quando l'eruttazione si manifesta nello spazio di un'ora, si tratta di ipersecrezione; da un'ora a 90 minuti la secrezione è normale, più in là l'assenza di ogni eruttazione attesta l'anacloridria.

Senza contestare le osservazioni di Meunier, le mie ricerche non mi permettono di concedere alla sua modificazione quel valore da lui ammesso. A stomaco con svuotamento normale o ritardato, può la modificazione di Meunier rispondere con sufficiente esattezza, ma in casi di svuotamento rapido l'eruttazione può mancare pur essendovi una secrezione normale o anche superiore alla norma. Inoltre bisogna sempre tener conto della nozione, che la stratificazione degli alimenti nella cavità gastrica secondo il tempo di loro introduzione, porta ad un' ineguale distribuzione del succo gastrico e quindi ad una attività digerente difforme nei vari punti, mi-

nima negli strati centrali, maggiore nei periferici; per cui acquista un' importanza notevole il luogo dove va ad adagiarsi la capsula. In caso di sede centrale per le capsule all'etere, occorrerà un tempo maggiore per la loro digestione perchè, oltre il cingolo connettivale, necessita la digestione dell'involucro gelatinoso per mettere in libertà l'etere; da cui la possibilità che la capsula passi indigerita nell'intestino è maggiore che con le borsette di Sahli, poichè per questa è sufficiente la dissoluzione del catgut per mettere in libertà la sostanza indicatrice e dare la reazione. In 20 individui con secrezione gastrica normale l'eruttazione mancò 7 volte, in 4 ipercloridrici mancò 2 volte. Inoltre si deve osservare, che è probabile, che alcuni malati psichicamente e sensorialmente un po' deficienti, i quali vanno soggetti al molesto incomodo di frequenti eruttazioni, non sanno spesso, durante la prova, distinguere l'odore dell'etere. E per questo io credo, che la modificazione di Meunier non abbia avvantaggiato il metodo di Sahli.

Conclusioni.

Dalle suesposte ricerche risulta che:

La desmoide reazione è un utile mezzo per conoscere la funzionalità gastrica.

L'esito ripetutamente positivo della desmoide reazione, depone per una secrezione gastrica di acido cloridrico e pepsina; sempre però che si possa escludere qualsiasi imperfezione di tecnica nella confezione delle borsette, e la reazione avvenga in un lasso di tempo relativamente breve (almeno nello spazio di 18-20 ore).

L'esito negativo della desmoide reazione, non permette di concludere per l'assenza di una secrezione cloridrico-peptica, però la secrezione gastrica in questi casi suole essere notevolmente inferiore alla norma.

Se l'esito è negativo, bisogna tener conto anche di tutti i fattori che possono impedire l'eliminazione del bleu di metilene.

Il tempo di comparsa della desmoide reazione non permette alcuna sicùra inferenza in rapporto alla composizione del succo gastrico.

Il catgut o le capsule del Salhi non sono digerite da succhi pancreatici di cane, maiale, di bue mescolato ai rispettivi estratti intestinali e a bile, purchè si eviti l'alcalinizzazione con della soda.

Il catgut e le capsule resistono pure alla digestione con pepsina e acido lattico o butirrico in soluzioni assai concentrate.

La sostituzione dell'etere al bleu di metilene come indicatore, non avvantaggia la desmoide reazione.

BIBLIOGRAFIA.

SAHLI. Korrespondenzblatt der Schweizer Aerzte, 1905, No. 8.
ALEXANDER und SCHLESINGER. Deutsch. med. Wochensch., 1906, No. 22.
KÜHN. Münchener med. Wochenschr., 1905, No. 48.
KALISKI. Deutsche med. Wochenschr., 1906, No. 5.
GOSSNER. Deutsche med. Wochenschr., 1906, No. 22.
EICHLER. Berliner klin. Wochenschr., 1905, No. 48.
EINHORN. Deutsche med. Wochenschr., 1906, No. 20.
SAITO. Berliner klin. Wochenschr., 1906, No. 40.
MEUNIER. Presse médicale, 1908, n. 6.

IV.

Clinica medica della R. Università di Genova
diretta dal Prof. E. Maragliano

Azione di estratti ricavati da tumori maligni sull'endocardio

per il dottor LUIGI PANICHI, preparatore e docente;
e R. Varni, laureando in medicina e chirurgia.

(Continuazione e fine).

25 giugno. Coniglio ottavo. — Ore 18 ¼. Temp. 38°.5. Peso kg. 1.670. Si inietta nella vena marginale c.c. 0.5 di nucleoproteide ricavato da cancro della mammella operato nella R. clinica chirurgica universitaria (Il tumore è di natura prevalentemente midollare; in qualche parte ricco di connettivo): vi si aggiunge piccola quantità di polvere di carbone sterile. Ore 19 ¼, temp. 39°.

26 giugno, ore 10, temp. 39°.5; ore 18, temp. 38°.8.

27 giugno, ore 8, temp. 38°.5.

28 giugno, ore 10, temp. 39°.1; ore 18, temp. 38°.9.

29 giugno, ore 10, temp. 38°.9; ore 17, temp. 38°.5.

30 giugno, ore 10, temp. 39°.3. 1° luglio, temp. 39°.1. Peso kg. 1.650. Si ammazza col solito metodo, e si ritrova sano alla sezione.

Nell'esame del cuore, si rilevano due piccoli punti di color rosso bruno nella parte basale del velo anteriore della tricuspide.

25 giugno. Coniglio nono. — Ore 12, Temp. 38°.6. Peso kg. 1.570. Si inietta nella vena marginale cmc. 1 di nucleoproteide estratto, da cancro midollare dello stomaco, con polvere di carbone. Ore 12 ¼, temp. 38°.2; ore 16, temp. 38°.6.

26 giugno, ore 10 temp. 38°; ore 18 temp. 38.5. Si ripete una eguale iniezione; ore 19, temp. 38°.3.

27 giugno, ore 8, temp. 38°. Peso kg. 1.550; ore 17, temp. 38°.2.

28 giugno, ore 10, temp. 38°; ore 18, temp. 38°.4. Ad una nuova iniezione, eguale alle precedenti, muore.

Alla sezione liquido citrino, poco corpuscolato, nelle due pleure e nell'addome in discreta quantità (circa cmc. 10 complessivamente).

29 giugno. Aperto il cuore si trova che la valvola tricuspide in due suoi veli (l'interno e l'anteriore) presenta chiazze emorragiche come miglio e meno, di colorito rosso bruno.

30 giugno. Le chiazze, dopo l'immersione del cuore nell'alcool, sono divenute rosso rutilanti e meglio possono essere descritte come segue:

Dei tre pizzi l'interno ha due punti emorragici grandi come capocchie di medio e piccolo spillo, situati verso il margine libero. Anche sulla lacinia anteriore si scorge un punto emorragico molto prossimo all'orlo libero.

Reperto microscopico di un lembo valvolare in corrispondenza di una chiazza emorragica. — Il velo è irregolare per forma e per aspetto. Esso vicino al miocardio (alla sua base) è alterato per presenza di interruzione nel tessuto dello stroma, mentre lo strato endoteliale superiore (atriale) non solo è conservato ma quasi senza alterazioni, tranne leggero sfaldamento; e quello ventricolare lascia intravedere il suo limite, sebbene sia interrotto in qualche parte, e dove permane sia ricoperto da fibrina. Lo spessore della valvola in questa zona è più ampio del normale. Tale aumento di spessezza; nuclei connettivali che male si colorano, e il disordine di posizione di essi; la presenza di scarsi globuli rossi, ci fanno propendere per ritenere che l'alterazione in tale zona della valvola non sia da imputarsi ad artifici di tecnica, ma a processo patologico. Per il quale abbiamo la prova più manifesta progredendo nell'esame della lacinia verso il margine libero. Appunto circa

il terzo medio della lunghezza della lacinia la presenza di globuli rossi diviene più abbondante, e nella medietà del velo valvolare si distingue un grave infarto emorragico, che si prolunga verso l'apice del pizzo, per diminuire al terzo esterno, che presenta globuli rossi scarsi, diffusamente disposti, e solo qua e là in piccoli accumuli. La raccolta sanguigna si spinge fin sotto l'endotelio della superficie atriale, che rimane interrotto (come si vede in qualche sezione) per lasciare uscire globuli sanguigni. Nello spessore del velo l'emorragia non occupa che circa la metà superiore (verso l'atrio). Tutto lo spessore del velo, in corrispondenza delle zone infiltrate di sangue, è come nel terzo interno aumentato per due, tre volte sulla norma. Nella metà inferiore, che dirò ventricolare, sotto l'emorragia, il tessuto della lacinia non si presenta normale, ma ha i fasci di connettivo divaricati per edema; alcuni nuclei che male si colorano, altri che sono rigonfi. Fra questi diversi elementi istologici evidenti si scorgono globuli bianchi mono e polinucleati, i quali sono in qualche punto più numerosi, fino a contarsene dieci su trenta globuli rossi circa.

25 giugno. Coniglio decimo. — Ore 18.30. Temp. 38°.1. Peso kg. 1.600.
Si inietta nella vena marginale un cmc. di nucleoproteide preso da carcinoma della mammella (scirro, operato dal dott. Segale). Si aggiunge ancora come al solito polvere di carbone. Ore 19.30, temp. 38°.5.
26 giugno, ore 10, temp. 38.1; ore 18, temp. 38°.1.
27 giugno, ore 8, temp. 37°.5.
28 giugno, ore 10, temp. 37°.8; ore 18, temp. 37°.8.
29 giugno, ore 18, temp. 39°.3.
30 giugno, ore 16, temp. 39°.5.
1° luglio, temp. 39°. Peso kg. 1.520. Si ammazza il coniglio col solito colpo alla nuca. Si ritrova sano nei suoi organi interni. Alla sezione del cuore, si notano tre punti di color rosso bruno nella metà destra della lacinia anteriore della tricuspide.

I particolari informativi riferiti a riguardo dei singoli esperimenti basterebbero per far apprezzare i fatti che per le esperienze stesse furono messi in luce: ma per dar loro maggiore evidenza, e per facilitarne l'esame, li riassumiamo con qualche considerazione. Per procedere dal più notevole al meno, conviene notare che il coniglio sopporta l'iniezione endovenosa del nucleoproteide molto meglio di quanto non succede pel nucleoistone. In seguito all'introduzione in circolo di questo ultimo materiale, quattro volte su cinque il coniglio morì in tempo brevissimo, immediato quasi, appena con ritardo di pochi minuti dal termine della manovra operatoria, sicchè nessun dubbio può ammettersi per non trovare un **rapporto di causa ad effetto tra iniezioni del nucleoistone e morte per lo stesso.** Si deve escludere nel modo più assoluto e certo che la morte dell'animale fosse riferibile ad *embolia gassosa*, causata da imperfetta tecnica nella manovra di iniezione endovenosa, *sia perchè* fu nostra cura di eliminare dalla siringa ogni più piccola bolla d'aria, prima di introdurre l'ago-cannula nella vena auricolare, sicchè tutto il sistema della siringa era completamente pieno di materiale liquido; *sia perchè* la mancata morte del coniglio per le iniezioni di nucleoproteide prova la buona tecnica usata nella manovra della iniezione tanto per il nucleoproteide, che può dirsi sopportabilissimo, quanto per il nucleoistone, che può dirsi al contrario quasi sempre e del tutto insopportabile. Nè ci pare che tale insofferenza del coniglio per nucleoistone debba riportarsi ad *embolia grassosa*, sia perchè fu nostra precauzione di allontanare dal pezzo anatomico ogni traccia di questo tessuto, volendo esperimentare solo con tessuto neoplastico, sia perchè la soluzione del nucleoproteide non aveva subito trattamenti in virtù dei quali si potesse pensare che fosse stata resa libera da ogni

residuo di grasso, persistente invece ancora nella soluzione del nucleoistone. Di fronte agl'insuccessi determinati da questo, confessiamo di non sapere spiegare (a meno che non si riportasse il pensiero sulla idiosincrasia, sulla disposizione speciale del soggetto), l'unico caso in cui fu possibile non solo di vedere sopravvivere il coniglio alla prima iniezione di nucleoistone, ma di ripeterne sullo stesso animale (VI coniglio) ben altre due. Nè possiamo dire che resistette al nucleoistone il 3° coniglio, che pur avendo sopportato tre iniezioni del materiale, ne morì per la quarta. Al contrario ci riesce perfettamente interpretabile il caso unico di morte rapida in un coniglio sottoposto alla iniezione di nucleoproteide; e possiamo aggiungere che quella morte, come si dirà più sotto, può ritenersi necessaria.

La condizione di essere sopportato dal coniglio il nucleoproteide estratto dai neoplasmi, ci ha offerto l'opportunità di constatare l'effetto che il trattamento produce sulla *temperatura*. Questa in un tempo più o meno breve, più spesso dopo pochi minuti, talora dopo 30 e più ore dalla praticata iniezione, si abbassa di alcuni decimi, di un grado, e perfino di due gradi e mezzo. La durata di tale abbassamento termico è vario, da qualche ora a 1-2 giorni. I valori più forti tanto per la diminuzione di temperatura, quanto per la durata del disturbo termico, si ebbero successivamente alla seconda iniezione, anzi che alla prima. Nessuna influenza sulla temperatura si ebbe in un solo coniglio, che ricevette il nucleoproteide: e non sappiamo indicare la ragione all'infuori di speciale idiosincrasia; a meno che l'assenza del fenomeno non si debba riferire a mancata osservazione opportuna, vale a dire si sia avuto fugace ipotermia, non sorpresa da noi. Nè si potrebbe dire che la qualità del tumore adoperato vi abbia influito perchè ci mancano criteri per un simile giudizio.

Gli effetti termici indotti da nucleoistone sono meno gravi di quelli ricordati per l'altro estratto neoplastico; sia perchè la temperatura non si abbassò mai oltre un grado, sia perchè fu osservato solo alla seconda iniezione, e magari alla terza iniezione.

Differenza pure rilevabile fra gli effetti determinati dai due estratti è quella in rapporto al **peso** dell'animale, che sopporta il trattamento relativo; perchè mentre quelli iniettati con nucleoistone, sopravvivendo, aumentano di peso; invece quelli, che ricevettero il nucleoproteide, perdono in peso specie in primo tempo, sebbene in seguito possano riacquistarlo.

Per quanto si siano già ricapitolate le differenze che presentano i conigli, quali effetti del materiale neoplastico immesso nel loro circolo sanguigno e rappresentate da *variazioni di peso, di temperatura, e perfino dalla morte; ci rimane ancora di fermarci su un elemento,* che potrei dire capitale in rapporto allo scopo del nostro studio, vale a dire sopra *gli effetti che gli estratti di tumore esercitano sull'endocardio.*

Ci siamo prefissi di considerare in ultimo questa parte, sia perchè macroscopicamente è la meno rilevabile, sia perchè microscopicamente è la più importante.

Dei 10 conigli che trattammo coi diversi estratti, solo uno (6°) che ebbe il nucleoistone presentò piccole emorragie. Invece gli animali, cui venne iniettato il nucleoproteide, presentarono tutti alterazioni a carico dell'endocardio; le quali, se si

eccettua il primo coniglio in cui si trovavano fatti di trombosi, sono costituite con maggiore o minore evidenza da emorragie a carico delle lacinie valvolari.

Anche questo reperto è adunque più frequente nei conigli, che sopportarono nucleoproteide, che in quelli trattati con nucleoistone; e nei primi il fatto raggiunge proporzioni maggiori.

Quindi si può dire che i fatti generali (rappresentati dalla temperatura, dal peso, dall'esito) e quelli locali (dati dalle lesioni dell'apparecchio valvolare) hanno caratteri differenti nell'un gruppo e nell'altro di conigli sottoposti ad estratti diversi di tumori maligni.

Esposti i particolari più salienti, che hanno richiamato l'attenzione nelle nostre esperienze, crediamo necessario intrattenerci un po' più da vicino sul reperto « emorragie » a carico dell'apparecchio valvolare. E quì dobbiamo informare subito, che non solo è giustissimo l'avvertimento dato dal Vanzetti (4) di esaminare il cuore nell'acqua, perchè si ha « il vantaggio di mettere in rilievo gli apparati valvolari »; ma per parte nostra possiamo aggiungere che il passaggio del pezzo anatomico dalla soluzione di formalina in acqua e poi in alcool facilita il riconoscimento delle chiazze emorragiche, le quali per l'azione dei diversi liquidi riacquistano un colore rosso quasi brillante da rosso-scuro che avevano, appunto come avviene presso a poco per i pezzi anatomici preparati con il liquido di Kaiserling.

Premessa questa notizia, conviene interpretare, per quanto è possibile, l'eziologia e la patogenosi dell'emorragia in genere, e di quella esaminata microscopicamente nella lacinia valvolare del 9° coniglio in ispecie.

Sulla questione così posta si impone per prima la domanda: l'emorragia fu causata da particelle di carbone più aguzze o dall'estratto iniettato? Noi riteniamo che la risposta debba essere affermativa per la seconda causa. In vero lo *studio particolare riferito dal Vanzetti* (5) sull'azione del carbone, che l'usò grossolanamente polverizzato, e malgrado questo non lo trovò capace di produrre qualche cosa di più oltre « qualche area circoscritta di sfaldamento » dell'endocardio, per quanto aggiunga cha « sia difficile giudicare sicuramente di essa evitando l' errore di artifizi tecnici » (6); *la precauzione avuta* da noi di non iniettare quella parte della polvere di carbone, che più precipita perchè più pesante, quando ne veniva fatta una sospensione in acqua; la *mancanza di emorragie* in tutte le prove ripetute da quanti praticarono la tecnica proposta dal Ribbert, sempre da preferirsi a quella di Rosembach più grave e pericolosa; la *comparsa* delle emorragie solo con l'uso del materiale da noi prescelto; sono tutti fattori per confortare la risposta sopra formulata.

E quando anche se ne volesse maggiore convincimento, basterebbe ricordare l'azione discrasica, e quindi nociva pure sui vasi sanguigni, propria dei nucleoproteidi e dei nucleoistoni.

Escluso nella produzione delle emorragie l'elemento carbone, quale si può supporre sia stato il meccanismo per la comparsa della grave infiltrazione emorragica nella lacinia della valvola tricuspide che ci dimostrò il coniglio nono?

Le possibilità non possono essere che due: o gli elementi istologici della valvola per sofferenze indotte dall'estratto hanno dato luogo ad una soluzione di continuità, attraverso la quale si fece strada poi il sangue del ventricolo; ovvero la

rottura di un vaso nutritizio della lacinia stessa ha determinato lo spandimento di sangue nello stroma di questa.

Per preferire l'ultima ipotesi si potrebbe pensare all'infiltrazione emorragica, che si ritrova maggiore verso la base di inserzione della lacinia; e verso la quale arriva qualche vaso nutritizio per il velo valvolare. Ma nulla vieta di ammettere che la necrosi del tessuto sia stata maggiore verso la base, e la perdita di esso abbia favorito l'ingresso del sangue ventricolare nello stroma della lacinia. Anzi, perchè il sangue vi deve essere penetrato spinto dalla sistole ventricolare, da questa doveva essere ricacciato specialmente verso l'alto e appunto la raccolta del sangue si trova sotto l'endotelio atriale.

Messa da parte l'ipotesi che causa dell'emorragia potesse essere stato il carbone, accettata come verosimile l'azione discrasica dell'estratto, non ci soffermiamo a considerare quanta parte possa avere avuto nel reperto nostro la condizione cui accenna il Vanzetti (7) per la quale afferma, che l'esame della parte alcune ore dopo la morte dell'animale può far assumere quelle apparenze patologiche, che poi all'esame microscopico non si riscontrano tali. E non ci soffermiamo perchè noi esaminammo i nostri conigli subito dopo averli uccisi con un colpo sull'occipite: e perchè i nostri reperti col fatto delle emorragie hanno un carattere molto più grave di quello dimostrato dagli esami del Vanzetti. I particolari istologici che riferimmo nella descrizione delle emorragie presentate dal coniglio nono nella lacinia della tricuspide, vale a dire *inspessimento* di tutta la valvola per gran tratto della sua lunghezza, *alterazione degli elementi fissi, immigrazione di leucociti,* depongono ancora in favore per ritenere che quella lesione non si doveva considerare come effetto della morte causata dall'estratto immesso in circolo colla terza iniezione, alla quale il coniglio soccombette. Ma la lesione doveva ripetere un inizio più lontano, forse in conseguenza della seconda iniezione, per la quale il coniglio rimase appunto ipotermico durante una intera giornata. Una volta stabilitasi l'infiltrazione emorragica nella valvola, necessaria (come si disse altrove) doveva riuscire la morte al momento della nuova 3ª iniezione, la cui influenza sul circolo, sempre grave per il materiale iniettato, si rese ancora più grave in quelle condizioni di dinamica cardiaca alterata.

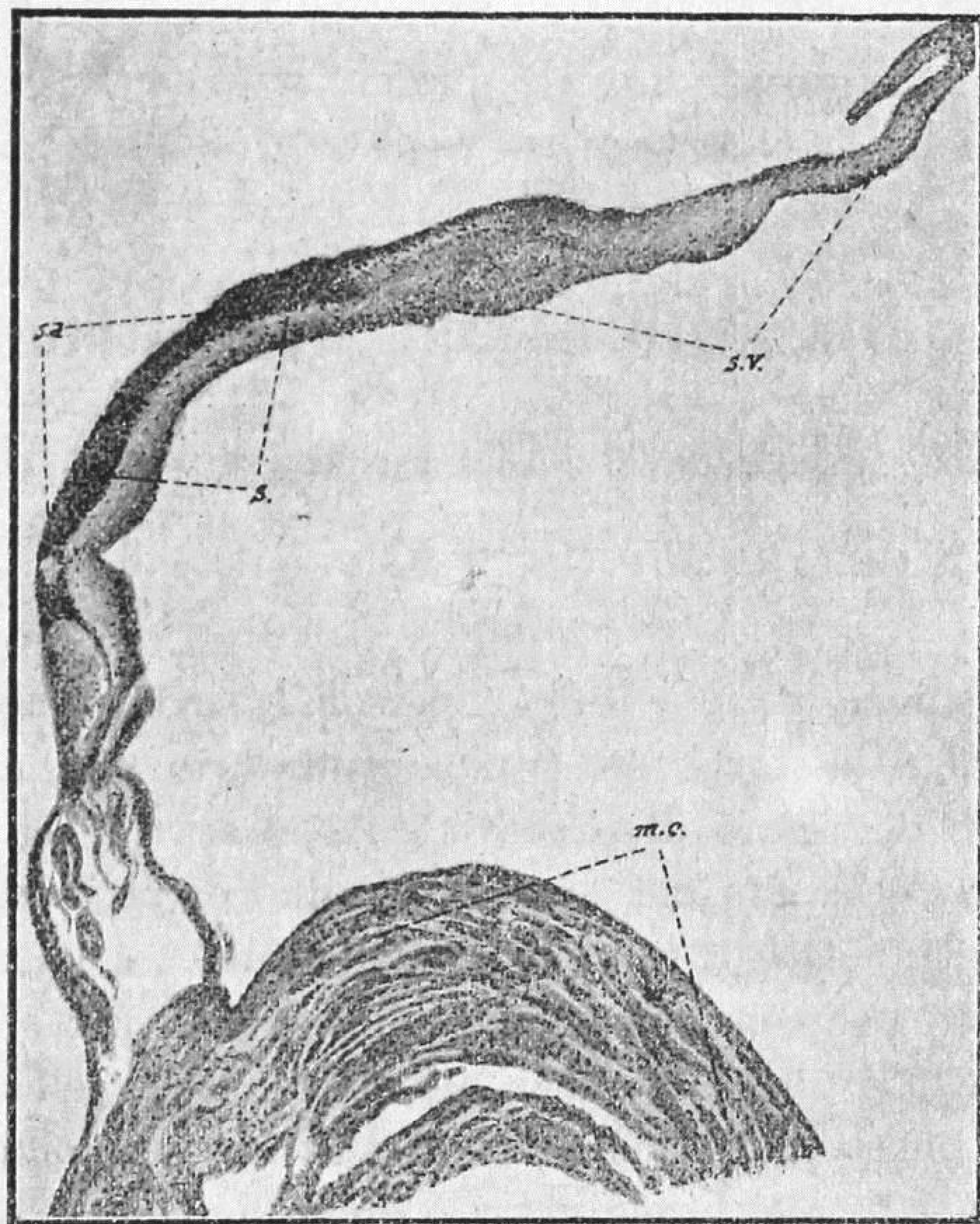
Compiuto nei suoi particolari l'esame dei risultati che seguirono alle nostre esperienze, per farne la sintesi dovremmo domandarci: si ottenne con essi la produzione di un'endocardite? Certamente no. Ma il fatto emorragico a noi sembra imponga di concepire l'azione degli estratti di tumori maligni in maniera diversa da quella, che tanto giustamente il Vanzetti (8) illustra nel suo interessante lavoro.

Questo autore conviene con il pensiero dell'Harbitz, con le deduzioni formulate da Foà (9) nelle sue ricerche sul fermento fibrinoso, con le considerazioni dello Ziegler (10); i quali tutti ammettono l'endocardite verrucosa quale conseguenza di una trombosi dell'endocardio parietale e valvolare, mentre nell'endocardite microbica la formazione dei trombi sarebbe secondaria alla flogosi dei tessuti. Preferisce d'altra parte indicare la lesione prodotta con estratti di tessuti non col nome di trombo-endocardite proposto dallo Ziegler, ma colla denominazione di trombosi non

infettiva dell'endocardio; perchè il processo non è da ascriversi al gruppo delle flogosi endocardiche. Ed è giusto che il Vanzetti concepisca tale meccanismo per i fatti da lui osservati, perchè ottenne trombosi col suo materiale; nè sapremmo immaginare processo diverso per il reperto constatato col primo nostro coniglio. Ma quando, invece del trombo, il materiale iniettato determina un'emorragia, non ci sembra inverosimile che su questa e per questa, il tessuto valvolare reagisca; senza che, per siffatta reazione, il trombo sia stato il fenomeno principale. Con il materiale tossico da noi adoperato si avrebbe alterazione del tessuto senza trombosi iniziale.

Il risultato ottenuto dal Vanzetti, che con estratto di tessuto determinò trombosi endocardica, e i reperti nostri, nei quali l'emorragia fu molto più frequente della trombosi, non contrastano fra loro. A parte il *tessuto diverso* da cui si fece l'estrazione, la *diversa tecnica* per separare i nucleoproteidi ed i nucleoistoni, non sarà stata senza influenza la dose del materiale iniettato: e lo stesso Vanzetti ricorda la fase negativa di Woldridge nella quale si ha soppressione della coagulabilità del sangue per scarsa iniezione di nucleoproteide in circolo.

Dato il nostro reperto, pur senza essere capaci nel momento di conoscere quale sia la condizione che favorisce la emorragia nell'uso in circolo dell'estratto ricavato da tumore maligno; la molteplicità degli esperimenti, e una durata per questi migliore di quella da noi fissata nelle ricerche presenti, possono fare sperare in risultati, che rendano più risolutiva la fase, in cui si trova la questione della endocardite tossica.



SPIEGAZIONE DELLA FIGURA

S.A. = Superficie atriale
S.V. = » ventricolare
S. = Sangue
M.C. = Muscolo cardiaco

Conclusioni.

Le nostre esperienze, intanto, ci permettono di stabilire che:

1° L'iniezione endovenosa di nucleoproteide, ricavato da tumori maligni, non danneggia in modo immediato la vita del coniglio, il quale spessissimo non resiste invece allo stesso trattamento, se viene adoperato il relativo nucleoistone;

2° Il coniglio, se sopravvive alle iniezioni di quest'ultimo materiale, soffre meno che per l'altro; sia nella temperatura, nel peso, e nelle lesioni endocardiche;

3° Il nucleoproteide dà sempre o trombosi o emorragie sull'apparecchio valvolare: più rara quella di queste, le quali possono essere causate pure dal nucleoistone.

BIBLIOGRAFIA.

1. Panichi e Guelfi. *Influenza di materiale cancerigno sull'endocardio.* Annali Maragliano 1908, fasc. I, vol. 3; Virchow's Archiv Bd. 198, 1908.
2. Delfino. *Sulle attività biochimiche dei nucleoistoni e nucleoproteidi.* Dal Boll. R. Accademia Medica di Genova, 1908, n. 3.
3. De Vecchi. *Nuove ricerche sull'endocardite sperimentale.* Boll. delle Scienze mediche, Bologna, 1908.
4. Vanzetti. *Ricerche sperimentali sull'endocardite tossica e sulla trombosi endocardica.* Archivio per le Scienze Mediche, vol. XXXII, 1908.
5-6. Id. L. c. pag. 283-284.
7. Id. L. c. pag. 285-286.
8-9-10. Id. L. c.

V.

Clinica Medica Generale di Firenze
diretta dal prof. sen. Grocco

Studi clinici sulle alterazioni del ritmo respiratorio

(con speciale riguardo alle forme agoniche e alle nevrosiche)

CESARE FRUGONI, Aiuto e docente.

In precedenti memorie e sulla base di personali ricerche ho richiamata l'attenzione su quel particolare disturbo del ritmo respiratorio che è in semeiotica descritto come « respiro dissociato di Grocco » e dopo averlo per primo graficamente documentato, mi sono occupato del suo meccanismo di produzione, della sua fisonomia clinica e del significato che il suo rilievo assume al letto dell'ammalato.

Da 4 anni inoltre, per consiglio del mio Maestro, io porto con crescente interesse attenta osservazione alle molteplici alterazioni che nelle varie contingenze morbose ci vengono offerte dal ritmo e da la meccanica respiratoria, avendo speciale riguardo, da un lato alle forme gravi o agoniche o che sono espressione di profonda compromissione dei centri o di processi morbosi a sede endocranica, e dall'altro alle funzionali o nevrosiche. E avendo raccolto una larga serie di osservazioni e avendo avuto la fortuna di graficamente fissare vari interessanti fenomeni che mi sembrano degni di considerazione, parmi utile cosa ormai di riunire ed ana-

lizzare i risultati di questa lunga e paziente indagine clinica, poichè dalla loro disamina critica sarà possibile forse trarre alcune leggi regolatrici dei fenomeni morbosi e dedurre alcune norme utili nella pratica clinica a contributo della semeiotica della funzione respiratoria.

Rilevato con l'inspezione dapprima e con grafiche preparatorie di poi, se e come l'ammalato offriva deviazioni dal tipo normale di respiro, disponevo tosto per completarne l'esame con ricerche grafiche collaterali. E coerentemente a quanto in un precedente lavoro già avevo affermato « *Das systematisch Studium der graphischen Darstellung der Atmung liefert uns somit, bis zu einen Grade, das graphische Bild der Bulbusagone* », mi prefissi come intento precipuo di sottoporre i pazienti a prolungata osservazione onde obbiettivare non solo i vari tipi di respiro che volta a volta possono presentarsi, ma — a maggior finezza di analisi — anche e sopra tutto la regola con la quale i periodi si succedono, le modalità secondo le quali un determinato ritmo morboso può o insorgere, o ritornare alla norma, o tramutarsi in un altro a caratteri diversi, e altresì lo speciale comportamento de' centri respiratori nel passaggio dalla veglia al sonno (respiri nevrosici) o dalla vita alla morte (respiri agonici e terminali).

Al quale scopo quindi dovetti far ricorso ad un dispositivo tecnico che permettesse di raccogliere grafiche ininterrottamente anche per ore ed ore, sinchè cioè l'interesse della ricerca l'avesse richiesto.

Il rilievo dei tracciati fu contemporaneamente fatto al torace — per lo più con pneumografo di Marey applicato all'altezza del manubrio sternale — e all'epigastrio o all'addome, mediante un pansfigmografo fatto da me stesso costruire. Ma assai spesso anche furono registrati punti molteplici nel medesimo tempo, fissando alla pelle l'estremità rotonda e slargata a piatto di asticine metalliche verticali articolate a metà con vite di pressione, mediante la quale potevano essere sollevate ed abbassate fino a dare la giusta tensione alle membrane di grossi tamburi raccoglitori fissati su asta rigida orizzontale e alle quali la trasmissione dei movimenti avveniva mediante piccola leva. Poteansi fare in tal modo registrazioni multiple contemporanee, molto spesso associando il cronogramma e il cardiogramma, a meno che lo stesso pansfigmografo applicato all'epigastrio non registrasse anche le contrazioni del ventricolo destro come chiaramente risulta da molti tracciati delle tavole annesse.

Le osservazioni brevi su ammalati o agitati, o ribelli, o coscienti furono generalmente fatte su cilindro affumicato; le altre invece (e sono gran maggioranza) in pazienti o gravi, o docili, o particolarmente interessanti o incoscienti (meningitici, comatosi, ecc.) sempre a svolgimento continuo: Rotoli di carta lucida da grafiche lunghi parecchie diecine di metri e alti cm. 15 erano avvolti su di un cilindro verticale passivamente girevole con attrito regolabile mediante vite a pressione e munito di due larghi piattelli ai poli sì da fare da guida regolatrice alla carta che da esso di mano in mano svolgevasi, in pari tempo avvolgendosi sul cilindro verticale del chimografo posto allo stesso livello. E il tracciato allora si ottiene da particolari pennine-serbatoio di alluminio inserite all'estremità dell'asticina scrivente e simili ad una piccola piramide cava orizzontale munita di sottile fessura verticale alla punta, sì che, avvenuto il contatto con la carta, la pennina per capillarità scrive ininterrottamente e bene, purchè sia tenuta piena lasciandovi di volta in volta cadere una goccia di inchiostro da penna stilografica che ha il vantaggio di esser molto scorrevole e di rapidamente asciugarsi. Il peso dei serbatoi è minimo e non deforma in alcun modo la fisonomia della grafica, solo forse detraendo, ma in quantità del resto trascurabile, alla sensibilità, come numerose ricerche di controllo mi hanno ben dimostrato.

Si rese in tal guisa possibile in taluni ammalati di raccogliere tracciati respiratori ininterrottamente per ore ed ore sì da poter poi minutamente analizzare i

fenomeni successivamente svolgentisi fino alla cessazione della vita e con essa di ogni movimento cardiorespiratorio. È superfluo pertanto avvertire che tali prolungate registrazioni e a tanto maggior ragione quelle agoniche non furono fatte che su pazienti o spontaneamente volonterosi le prime, o incoscienti le seconde e che in quei casi nei quali venne analizzato il passaggio da la veglia al sonno trattavasi di forme nevrosiche. È troppo ovvio altresì che non prestandosi i lunghi rotoli di grafiche ad essere pubblicati *in toto*, sono stato costretto (per ragioni altresì economiche) a limitarmi alla riproduzione di pochi frammenti fra i più dimostrativi e che riproduco 3-4 volte impiccioliti o intercalati nel testo o nelle annesse tavole in fotocollografia. In tutti i tracciati la lettura si fa da sinistra a destra, il tempo segnato è di un secondo, la linea ascendente corrisponde all'inspirazione e la discendente all'espirazione, la riga superiore rappresenta il respiro toracico e l'inferiore il diaframmatico.

A scopo di brevità poi e riserbandomi di usufruirne nella discussione analitica dei casi, mi esimo dal riportare la solita e ingombrante parte bibliografica che trovasi in parte svolta nei miei precedenti lavori, passando così direttamente ai fatti osservati e avvertendo:

1° che delle molte osservazioni fatte mi limito a riferire solo quelle che offrono interesse affatto speciale, tacendo le altre, la considerazione delle quali mi servirà tuttavia come elemento di giudizio per conclusioni di origine generica;

2° che ho creduto opportuno di scinder la materia col dividerla in due parti distinte, l'una con speciale riguardo alle alterazioni del ritmo quali si dànno nelle flogosi meningee, tumori, o altre manifestazioni endocraniche, in gravi processi tossoinfettivi, in stati comatosi, ecc. (parte I), l'altra riserbando alle turbe d'origine funzionale (parte II);

3° che se nello svolgimento della materia figura una preponderanza forse di citazioni italiane ciò non devesi in niun modo a quella trascuratezza della letteratura straniera, della quale si rendono tanto facilmente colpevoli gli stranieri verso di noi, ma al fatto — da rilevarsi con legittimo orgoglio — che i clinici e i fisiologi italiani hanno scritto in argomento pagine meravigliose che restano classiche, sì che ad essi devesi gran parte delle attuali nozioni.

Nell'esposizione della materia non ho trattato *ex professo* questioni d'indole generale da un punto di vista dottrinario soltanto, ma – sempre prendendo le mosse da le osservazioni personali — ho preferito passare alla trattazione di quelle di mano in mano che, nella discussione de' casi clinici raccolti, mi si offriva opportunità e materiale, sì che ho creduto opportuno — a scopo di maggiore chiarezza — di aggiungere infine una breve esposizione riassuntiva delle principali conclusioni (parte III).

E passo senz'altro alle osservazioni raccolte.

PARTE PRIMA.

Caso I. — Benci A..., di anni 13, da Casellina, entra in Clinica il 16 maggio 1908, muore il 17 maggio 1908. *Diagnosi:* meningite da meningococco, a sede prevalentemente cerebrale. Nulla è dato sapere dei precedenti ereditari. Da 6 giorni ha febbre elevata, cefalea, rigidità della nuca. È bimba deperita, subcosciente, stordita; esiste cefalea intensa, febbre elevata (39.5), polso frequente (104) ma regolare

e senza sbalzi, esoftalmo, pupille miotiche, pigre, rigidità e dolorabilità alla nuca, lieve segno di Kernig, iperestesia generale; non *erpes labialis*, non leucocitosi. La rachidocentesi dà poche goccie di liquido torbo, sotto non forte pressione; il sedimento è abbondante e risulta costituito da numerosissimi polinucleari e da abbondanti cocchi a chicchi di caffè, in parte intracellulari e con i caratteri del meningococco. Dalle colture si sviluppa il meningococco di Weichselbaum. La bambina si aggrava rapidissimamente e muore il 17 nel pomeriggio; la temperatura oscillò da un minimo di 38.3 ad un massimo di 41. Alla necroscopia si ha il tipico reperto della meningite purolenta cerebrale; non si vede invece, macroscopicamente almeno, cointeressamento spinale.

Osservazioni sul respiro. — Vedi anzitutto grafica n. 1 della tavola. Il 17 mattina trovo respiro nettamente periodico per regolare alternativa tra pause della durata di circa 8-9-10 m.″ e gruppi respiratori di 2-3-4 atti respiratori e della durata di 6 m.″ all'incirca. Nella maggior parte dei casi i respiri sono 3 pressocchè della stessa altezza, non di rado il primo maggiore degli altri (1°, 2°, 4°, 5° gruppo della grafica n. 1 della tavola annessa); quasi sempre poi l'ultimo è il minore (1°, 4°, 5°, 6° gruppo c. s), talora persino rappresentato da una respirazione abortiva (1° gruppo c. s.). Quando il gruppo all'infuori di ogni azione dell'ossigeno è rappresentato da 2 respiri soltanto, il che nelle grafiche riprodotte non è compreso, uno almeno di questi — solitamente il secondo — suole essere di altezza maggiore non solo ma di durata superiore a quella degli altri atti respiratori sì che il gruppo che ne risulta ha di solito una base non inferiore a quella di qualunque altro gruppo di tre, talora anzi maggiore; d'onde deriva che ogni gruppo di due equivale funzionalmente ad uno di tre in tal modo sostituito per la probabile fusione di due atti in uno, in modo analogo a quanto in certi respiri nevrosici Strübing ha descritto come « sovrapposizione di atti respiratori ». Tale tipo respiratorio viene profondamente modificato dalla respirazione con O^2, giacchè mentre immediatamente dopo l'inizio di dette inalazioni, ancora seguono alcune pause più o meno lunghe e gruppi risultanti da respirazioni più numerose e irregolari, qua e là durante la pausa intercede un respiro isolato, poi un altro ancora e su su finchè l'alloritmia scompare del tutto e subentra un respiro continuo affatto ineguale ed irregolare ma che più non offre tipi o periodi di sorta. Basta allora desistere dalla somministrazione di O^2, perchè in pochi secondi (10-15), in minor tempo generalmente di quanto è necessario per alterare il ritmo, questo torni ad apparire e si ripresenti pressocchè immodificato il tipo intermittente dianzi descritto. Tale influenza dell'O^2 fu confermata da numerosissime prove e controprove e la cosa ha quindi sanzione di certezza. Se le cose pertanto comportansi in tal modo, dopo varî passaggi il tramutarsi da un tipo all'altro avviene assai più rapidamente: si è per questo che pur avendo descritto il fenomeno come avviene all'inizio dell'esperienza, mi limito invece a riprodurre (per economia di spazio) nella grafica n. 1 della tavola, esempi tolti da quando già da un quarto d'ora facevansi prove, sì da ottenersi le modificazioni con maggior facilità.

Smetto le registrazioni alle 12 per riprenderle alle 13.30.

Vedi grafica n. 2 della tavola. La paziente è aggravata ancor più; il respiro è sempre periodico ma con tipo un po' diverso: si è invertito il rapporto di tempo fra pause e gruppi poichè la durata di questi è ora complessivamente superiore a quella delle pause che prima eran più lunghe, ed oltre a ciò ogni gruppo consta di un numero di respiri assai maggiore (da 4-10). L'ispezione e le grafiche mostrano altresì un altro interessante particolare: mentre il diaframma e gli ausiliari del collo si contraggono energicamente, il torace non appare dotato di alcun movimento attivo ed è completamente paralizzato. Per questo, mentre si inizia e dura la inspirazione diaframmatica, il torace nè si espande, nè si solleva, ma viene passivamente abbassato sì da aversi fra torace e addome una vera altalena, e, concordemente a ciò, una manifesta antitesi visibile altresì nei tracciati. Ma, ripeto, non trattasi di inspirazione toracica attiva spostata e invertita nel tempo, poichè il gruppo muscolare toracico è completamente paralizzato. Osservando infatti il tracciato N. 2 rilevasi che il torace dalla posizione di riposo quale si ha durante la pausa viene all'inizio del gruppo passivamente abbassato allorquando e finchè il diaframma entra e permane in contrazione, mentre contemporaneamente al rilasciamento di questo, esso si risolleva superando *con linea brusca* anche la posizione di riposo alla quale poscia

ritorna o per abbassarsi di nuovo se sopravviene una nuova respirazione o per permanervi se si inizia proprio allora una pausa. (E poichè il respiro è un po' russante e alla parte alta del torace si hanno, nell'inspirazione diaframmatica, depressioni intercostali onde eliminare una possibile causa di errore che ostacolasse l'entrata dell'aria, mediante un abbassalingua, dopo aver bene aperta la bocca traggo in basso la lingua: l'aria penetra benissimo, la respirazione cessa d'esser russante, ma tutti gli altri fatti permangono immodificati).

Tento allora di nuovo di abolire o modificare il ritmo mediante inalazioni di O_2 (vedi segno sulla grafica), ma inutilmente. Mentre in principio infatti si ha un lieve risentimento nel senso che i gruppi respiratori si rendono più lunghi e che si susseguono fino a 20 25 respiri con frequenza un po' minore di prima e quindi più prossima alla norma, in seguito la pausa riappare e gradatamente i gruppi assumono la frequenza, la durata e i caratteri di prima avendosi un respiro periodico completamente analogo a quella precedente l'impiego di O^2, e che più, non ostante la più protratta somministrazione di ossigeno, non scompare. Alle 14.45 chiamato da caso urgente in altra sala clinica lascio la malata che muore alle 15.15; non fu possibile quindi raccogliere gli ultimi respiri; non furono fatte sistematiche ricerche sul polso.

L'osservazione esposta e le grafiche che la documentano offrono campo a molte considerazioni come commento clinico ai fatti registrati. Che in corso di una meningite a sede prevalentemente endocranica e specie nei periodi terminali del suo svolgimento, insorga e a lungo si protragga un tipo di respiro intermittente è fatto di assai comune osservazione, del valore e significato del quale avremo agio di occuparci più avanti dopo aver constatata con numerosi esempi la grande frequenza con la quale interviene la periodicità del ritmo in affezioni a sede o a risentimento centrale. Ma qui fra l'altro resulta la sua squisita modificabilità, in alcuni periodi almeno, mediante abbondanti inalazioni di ossigeno e su ciò i tracciati non potrebbero essere più dimostrativi giacchè (vedi grafica n. 1 della tavola) a poco a poco s'altera e si decompone il gruppo i cui atti elementari riduconsi in genere numericamente, mentre la pausa apnoica (dopo un transitorio allungamento specie manifesto nel primo segmento di grafica ove presso a poco di tanto essa guadagna di quanto il gruppo perde) subisce un graduale accorciamento sì che le singole respirazioni più o meno irregolari e di diversa altezza trovansi le une dall'altre separate da brevi riposi espiratori pressocchè corrispondenti. In altre parole, sotto l'azione dell'ossigeno e per mezzo di un rapido e graduale passaggio, all'iniziale alloritmia subentra un'aritmia dapprima e un respiro semplicemente irregolare dipoi, ma che rapidamente riassume i caratteri della primitiva intermittenza per successiva alternanza di pause apnoiche e di gruppi respiratori solo che la somministrazione di ossigeno venga sospesa. Nè — a scopo di brevità — starò a ripetere la già fatta analisi delle grafiche alla quale rimando, limitandomi ad asserire che ripetei prove e controprove e sempre con identico resultamento, sì che la cosa ha il carattere di sicura certezza. E ciò era necessario di fare qualora si consideri che si è voluta recisamente negare la possibilità di modificare mediante l'O^2 la curva della respirazione intermittente, asserzione questa che non regge ai fatti, ma a sua volta su altri fatti e su altre osservazioni basata (1) e che apprende una volta di più come

(1) Astrazione facendo dalle numerose ricerche di Mosso sul respiro di Cheyne-Stokes del sonno in alta montagna dalle quali risulta che si abolisce il periodo coll'inalazione di CO^2, mentre l'O^2 si comporta in modo del tutto indifferente, e per mantenermi in un campo strettamente patologico, rammenterò fra gli altri il lavoro di Curlo il quale, affermato che il respiro di Cheyne-Stokes è espressione di diminuita eccitabilità riflessa mentre

in clinica non si debba esser corrivi a risalire senz'altro dalle singole osservazioni all'enunciazione di leggi generali e come sempre convenga distinguere caso da caso, l'una dall'altra clinica contingenza. Direbbe cosa inesatta chi a guisa di legge generale affermasse la modificabilità del respiro intermittente e di Cheyne-Stokes per mezzo dell'O^2, e del pari chi la negasse, dovendosi riconoscere invece dall'esame dei fatti che vi sono respiri di Cheyne-Stokes e semplicemente intermittenti, modificabili e altri che non lo sono, a tal segno che in uno stesso soggetto, e il mio è anche in ciò chiara dimostrazione, può in successivi periodi aversi l'una e l'altra evenienza. Compito della clinica allora è non tanto il formulare leggi quanto il ricercare e fornire la spiegazione dei fatti, stabilendone così l'eventuale valore e significato; ed è ciò che cercheremo di fare continuando intanto a studiare i fatti offerti dalla nostra stessa ammalata.

Un paio d'ore più tardi il respiro che, tuttora intermittente, aveva assunto però un tipo alquanto diverso (giacchè all'alterna vicenda di gruppi costituiti da 2-4 elementi con pause di essi maggiori erano subentrati gruppi di 4-8 atti respiratori con pause di lunghezza pressochè corrispondente) più non si mostrò suscettibile di scomparire in seguito alla somministrazione di O^2 per quanto protratta ed abbondante.

La grafica num. 2 della tavola, per vero ci apprende che iniziata la respirazione di O^2, dopo un primo gruppo ed una pausa normali, segue un altro gruppo di 8 respiri pure normale ma che immediatamente si continua e senza interposizione di pause di sorta con altri 15 atti respiratori gli uni dagli altri maggiormente distanziati sì da dare nel complesso una serie di ben 13 respiri alla quale, dopo una pausa, altri due gruppi succedono di diversa lunghezza fino a che il respiro definitivamente riprende i caratteri di prima e non ostante la ininterrotta somministrazione di O^2, più non li modifica. Di fronte a sì diverso comportamento dell'alterazione respiratoria in uno stesso soggetto, occorre pur stabilire se la causa di ciò risieda o in modificate condizioni generali dell'organismo ammalato o in peculiari de' centri che regolano la meccanica respiratoria o in tutti e due i fattori contemporaneamente.

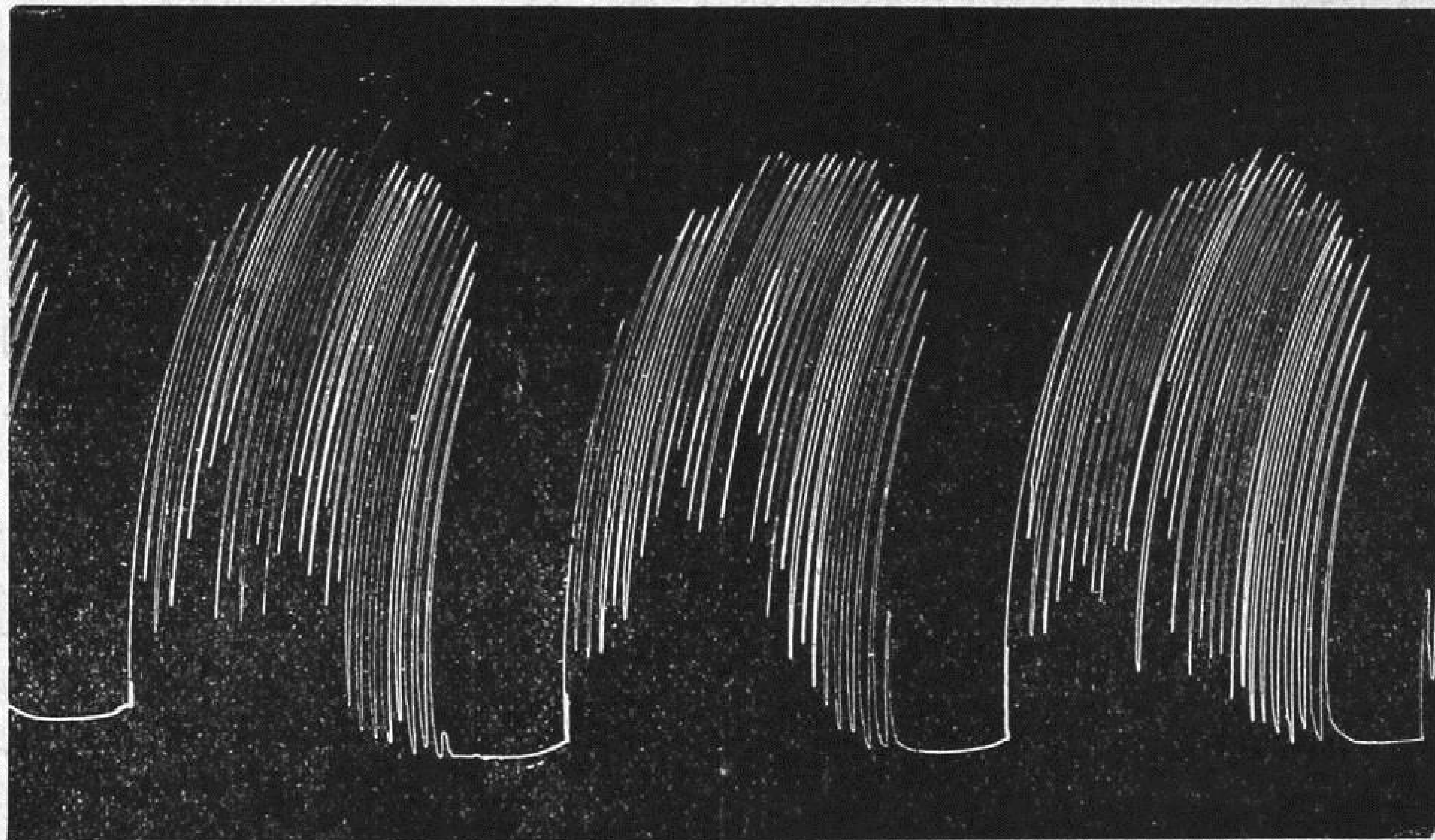
Anzi tutto, non solo la paziente era in condizioni più gravi, il coma più profondo e prossima la morte che avvenne infatti dopo circa mezz'ora, ma nella stessa funzione respiratoria noi leggiamo i segni di una sua ben più grave partecipazione morbosa. Mentre infatti nel precedente periodo torace ed addome agivano sinergicamente per quanto con predominio del segmento frenico sulle sezioni toraciche, in questa fase invece il diaframma solo è mosso da energie attive e il torace, completamente paralizzato, non fa che passivamente seguire i movimenti che le leggi meccaniche gli impongono, deprimendosi per l'aspirazione esercitata dall'inspirazione diaframmatica e tornando poi su sè stesso per reazione di elasticità non appena cessata la forza che ne aveva indotto l'avvallamento.

l'automatica ancora permane e che l'anidride carbonica rappresenta lo stimolo fisiologico di essa eccitabilità riflessa, conclude che l'O^2 non modifica la curva respiratoria dello Cheyne-Stokes, mentre le inalazioni di CO^2 dànno graduale scomparsa delle pause e sotto la loro influenza le escursioni respiratorie riprendono la loro continuità ed il ritmo normale, dando così portata generale ai reperti da lui avuti in *un* sol caso, per quanto — giova ricordarlo — assai accuratamente e da molti punti di vista studiato.

La consociazione alla periodicità del ritmo della completa paralisi toracica dimostra quindi all'evidenza la sofferenza notevolmente più grave de' centri respiratori e il loro grado di maggior depressione se parte di essi, i centri toracici, mostrano sospensione completa della funzione. Onde è legittimo supporre che nella più grave compromissione morbosa dei centri stia appunto la ragione del diverso comportamento di fronte all'ossigeno, capace dapprima di utilmente modificare il ricambio e per così dire la intima respirazione de' centri respiratori (con quale meccanismo, se in modo diretto od indiretto, se o meno col tramite di modificazioni circolatorie ora non indaghiamo) in tal modo ravvivando quelle condizioni di automatismo e reflettività che sono ragione precipua di loro funzione, incapace invece e insufficiente dipoi a risollevarne le proprietà e per la depressione profonda de' centri e per la difficoltà di utilmente su di essi influire a causa della deficienza delle attività chimiche da un lato e dei riflessi vascolari dall'altro.

Prima di accettare tale ipotesi però occorrevano altre prove ed anzi tutto le ho cercate fra le cose nostre : fu così che scorrendo la bella tesi di laurea (*Ricerche cliniche sull'azione delle inalazioni di ossigeno*) dell'interno della nostra Clinica, dott. Sertoli di Sondrio, fra le molte pregevoli osservazioni, ho trovato qualche esempio che convalida la fatta supposizione, uno dei quali mi piace di ricordare, riportandone per cortese consenso dell'A. gli inediti tracciati.

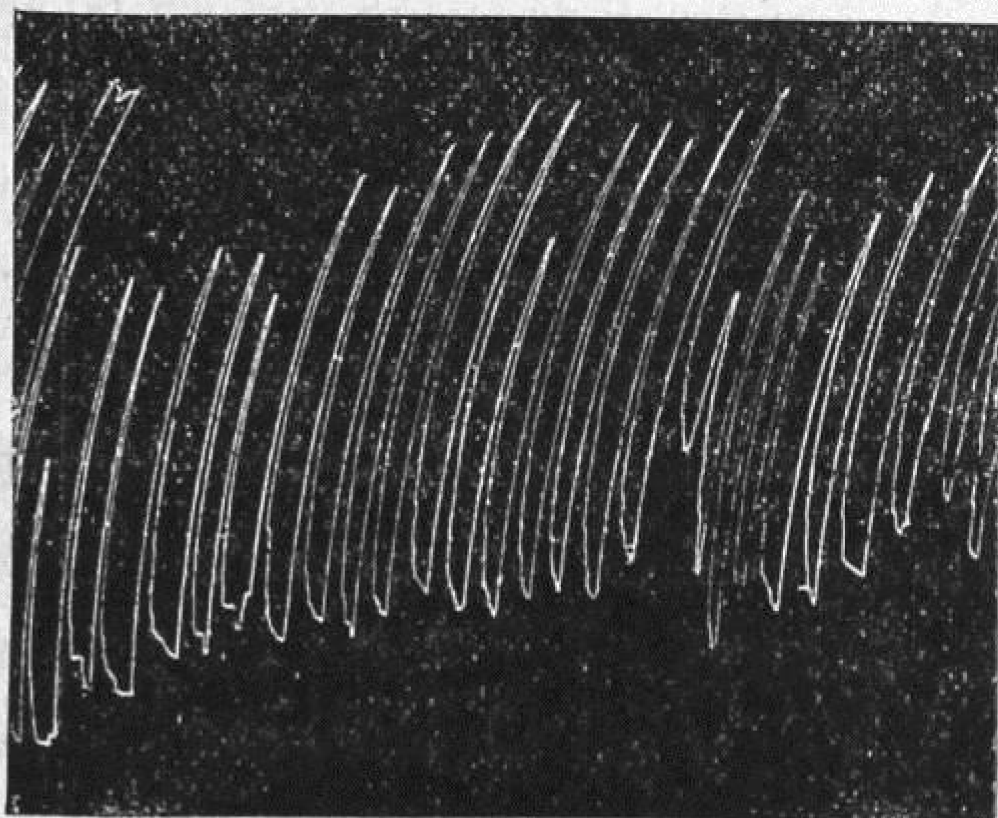
Caso II. — Si tratta di un cardiopatico in grave scompenso e coma nel quale esisteva (vedi grafica n. 1) un respiro intermittente, richiamante il ritmo di Cheyne e Stokes, e caratterizzato da intercorrenti pause di 20 secondi all'incirca, separate



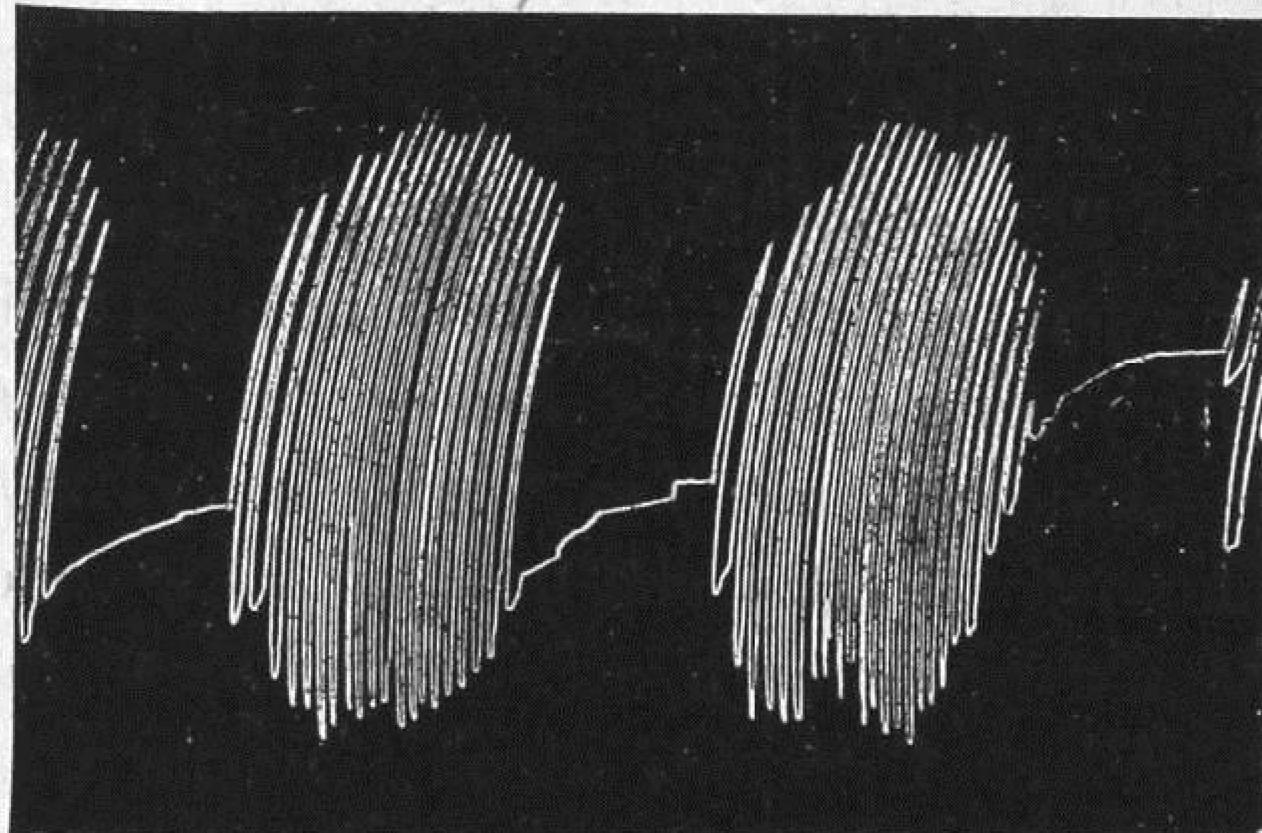
Grafica n. 1.

da gruppi respiratori della durata di circa 52 secondi e costituiti in media da 27-28 atti elementari durante i quali notavasi un rilevante aumento del tono muscolare espresso dal sollevarsi del piano inferiore del tracciato. I primi 80 litri di O^2 somministrati in 4 minuti rimasero quasi senza effetto, ma poi la pausa si fece più breve i respiri meno frequenti, meno raggruppati e più regolari, sì che dopo altri 2 minuti (120 litri di O^2 e 6 minuti in tutto) ogni ritmo speciale era scomparso, il paziente meno dispnoico ed era così subentrato un tipo di respirazione quale è riportato nel tracciato n. 2 e cioè senza ritmo od impronte speciali, ma semplicemente irregolare, ed ineguale e che rappresenta una deviazione dal tipo normale notevolmente meno grave di quella che prima (grafica n. 1) si constatava : la periodicità primitiva però era tosto riassunta non appena l'inalazione veniva sospesa.

Il giorno appresso ancora esisteva respiro intermittente ma con caratteri alquanto diversi e dimostranti nel loro complesso, come rilevasi dal tracciato n. 3, una più spiccata depressione dei centri bulbari; la pausa infatti è più lunga (22 secondi all'incirca), i gruppi più brevi (36 secondi) e costituiti da minor numero di atti elementari (18-22') e la pausa stessa è in semiespirazione, secondo una linea che — come la grafica n. 3 ben rappresenta — va gradatamente ascendendo quanto più s'avvicina al gruppo. Orbene, nonostante che già dopo 80-100 litri si fosse notato qualche tentativo di respirazione durante la pausa e i gruppi si mo-

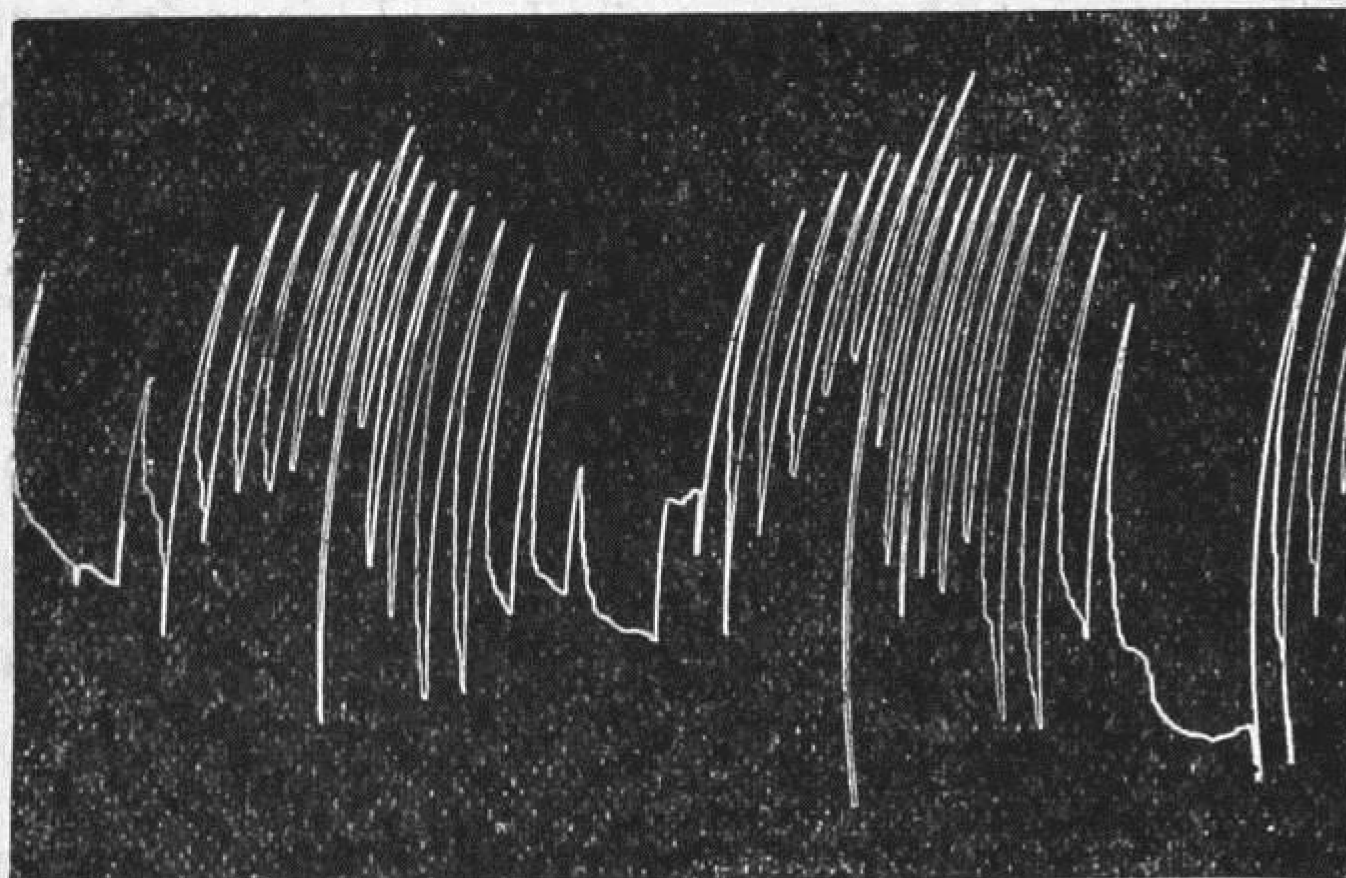


Grafica n. 2.



Grafica n. 3.

strassero più lunghi (da 30 a 50-65 m'') e con numero di respiri più scarso, pur tuttavia anche la ininterrotta somministrazione di ben 600 litri di O^2 protratta per 20 minuti non valse a far scomparire totalmente il ritmo, chè la grafica n. 4, presa appunto dopo questo periodo e perdurando nella somministrazione di O^2 dimostra, è



Grafica n. 4.

vero, respiro meno frequente, conpause più brevi, ma tale da indicare tuttora una profonda turba della funzione regolatrice.

E l'A. pensa che la presenza nei polmoni di un miscuglio molto ricco di O^2 abbia indotto una meno incompleta ossigenazione del sangue e una più abbondante ossigenazione degli organi e dei tessuti, onde fors'anche per le migliorate condizioni circolatorie l'eccitabilità dei centri bulbari può lentamente risollevarsi. Ecco allora che — secondo la teoria di Murri — la zona più sensibile va riprendendo le sue funzioni, e secondo il Prof. Fano che tutto il centro raggiunge quel grado di eccitabilità pel quale risentendo dei soliti stimoli copre il suo ritmo automatico con uno normale o quasi. E il Sertoli conclude « le inalazioni di ossigeno sono

capaci di rialzare l'eccitabilità bulbare ove questa non sia eccessivamente depressa; il respiro di Cheyne-Stokes può per esse venir modificato e in taluni casi essere anche sostituito momentaneamente da una respirazione regolare ».

Per conto mio, lasciando per ora affatto impregiudicata la questione del meccanismo di azione (è noto come da molti si ammetta che i movimenti respiratori non sono in rapporto con i bisogni chimici dell'organismo, e che le inalazioni di O^2 non dànno aumento del suo tenore nel sangue e come l'CO^2 non l'O^2 rappresenti lo stimolo fisiologico dei centri respiratori e l'anidride carbonica appunto modifichi il respiro periodico del sonno nelle grandi altezze a ciò invece essendo incapace l'ossigeno) ho portato al fenomeno attenta osservazione e occupandomene da un punto di vista esclusivamente pratico. E in numerosi casi di respiro periodico a tipo più o meno classico di Cheyne e Stokes, pur avendo notata la più diversa influenza modificatrice delle inalazioni di O^2, mi è in tesi generica risultato confermato il fatto che quanto più le condizioni respiratorie e altresì generali sono o depresse o compromesse, tanto meno facilmente si riesce ad influire sul ritmo e a ricondurre il respiro ad un tipo che maggiormente s'appressi al normale. Se però ciò è quanto più comunemente si osserva, non è però tale da consentire di formulare leggi generiche, onde non mi sentirei autorizzato ad affermare senz'altro che un respiro periodico è di per sè di significato più grave se di fronte alle inalazioni di ossigeno non si mostra modificabile e che sta viceversa ad esprimere un meno profondo perturbamento de' centri allorquando per l'azione di questo facilmente ritorna ad un ritmo normale, e tanto meno quindi ad asserire che noi abbiamo nell'ossigeno un reattivo che basti da solo a ragguagliarci dell'entità del disturbo.

Ma qualora però, come nei due esempi che abbiam riportati, si tratti di successive osservazioni fatte nel medesimo soggetto, allora realmente il fenomeno ha carattere di maggiore attendibilità e *potrà ritenersi avvenuto un peggioramento nelle condizioni de' centri respiratori e nello stato generale dell'organismo se una constatata modificabilità del ritmo intermittente o periodico del respiro di fronte all'ossigeno, più non risulterà presente in successivi esami*; avremo allora nelle inalazioni di ossigeno un mezzo semplice, certamente innocuo, anzi utile all'ammalato, che potrà « fino ad un certo punto » ragguagliarci intorno alle condizioni dei centri bulbari.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVII | Roma, settembre 1910 | Vol. XVII-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Studi critici e sperimentali intorno ad alcune questioni controverse di fisiologia

per il dott. BALDUINO BOCCI,

prof. ordinario di fisiologia nella R. Università di Siena.

A GUIDO BACCELLI.

. . . al suo nome il mio desire
apparecchiava grazioso loco.

DANTE - *Purgat.*, XXVI.

SOMMARIO: Considerazioni generali. — Il cardio-emoscopio manometrico. — I caratteri della curva di pressione dei ventricoli del cuore - L'endocardiogramma. — I caratteri della curva di pressione dei ventricoli del cuore Il barogramma stetoscopico; il secondo tono sistolico rispetto ad esso. — Come l'esame parallelo del cardiogramma e del barogramma consenta di dividere la sistole totale in sistole pressoria, in sistole d'efflusso, in sistole d'equilibrio. Come il secondo tono del cuore sia sistolico e s'oda propriamente fra la sistole d'efflusso e quella d'equilibrio. — Sussidi di tecnica fisica per lo studio del meccanismo valvolare in genere e per quello delle valvole semilunari in specie. — La segnalazione tratteggiata dei toni del cuore fra la linea del tempo (ascissa) e le ordinate limitanti la sistole pressoria, la sistole di efflusso e la sistole di equilibrio. — L'intero ciclo cardiaco e le sue fasi. La diastole passiva, la diastole di riempimento, la diastole a pressione cresciuta. La piccola pausa intercedente fra il termine della sistole di equilibrio e il principio della diastole passiva. — La semplificazione del cardiogramma.

I. — Considerazioni generali.

Fra gli argomenti rimasti ancora insoluti o dubbi sulla meccanica del cuore, si notano i seguenti:

1° La curva di pressione del ventricolo (destro o sinistro) forma con l'ascissa una specie di trapezoide, o è invece molto simile alla curva della contrazione isotonica del muscolo striato, a branca discendente piuttosto allungata?

Nota della Direzione. — I nuovi risultati del Bocci intorno alle fasi del ciclo cardiaco e all'audizione dei toni del cuore non si oppongono ai nostri insegnamenti e a quanto è accertato dall'esperienza clinica. Si comprende come, se il secondo tono del cuore risulta fisiologicamente sistolico nel tracciato del *barogramma* o curva di pressione del cuore, il rumore che lo sostituisce nei casi d'insufficienza delle valvole arteriose sarà invece diastolico; invero la *sistole d'equilibrio*, scoperta ora dal Bocci, consecutiva alla sistole di

2° Si può dall'esame della curva di pressione o barogramma e del cardiogramma, presi contemporaneamente, limitare le fasi del ciclo cardiaco alla sistole pressoria e d'efflusso, alla diastole passiva e di riempimento?

3° La segnalazione dei toni del cuore sulla curva del barogramma coincide con la segnalazione dei toni del cuore sulla curva del cardiogramma?

4° La chiusura delle valvole semilunari è l'effetto di un'onda di riflusso locale (cioè aortica, polmonare), o l'effetto di pressione locale cresciuta, o di un vortice di rigurgito poco al di sopra della radice dei vasi?

5° Quale è la semplificazione razionale del cardiogramma del mammifero superiore e dell'uomo?

Il lettore si convincerà come io — pur non trascurando altre questioni — mi sono principalmente dedicato alla soluzione di quelle ora esposte, valendomi naturalmente di utili modificazioni di tecnica sperimentale; troverà invero i seguenti nuovi apparecchi: il cardio-emoscopio; il tre-quarti barostetoscopico; il tre-quarti cardiografico, il quale non è che una modificazione della sonda cardiografica del Marey (modello Gley per il cane). Riassumo le principali conclusioni a cui sono pervenuto:

La curva di pressione dei ventricoli del cuore è molto simile alla curva della contrazione isotonica del muscolo striato, a branca discendente piuttosto allungata. Solo quando l'iscrizione sul cilindro girante fu fatta mercè contatto leggerissimo della penna e antecedentemente a qualsiasi esaurimento dell'organo, si possono riconoscere in detta curva omogenea piccoli segni, corrispondenti ad altri che si notano nel cardiogramma.

Data un'ottima iscrizione di barogramma e di cardiogramma, si riesce benissimo a precisare il decorso della sistole e della diastole. Allora appunto si vede che non basta dividere la sistole in pressoria e di efflusso, la diastole in passiva e di riempimento con la grande pausa; poichè è manifesto che alla sistole di efflusso segue quella di equilibrio (se così si vorrà con me chiamarla);

---

efflusso e dovuta all'equilibrarsi della pressione del sangue residuo ventricolare, non può più sussistere quando non vi sia possibilità di chiusura delle valvole semilunari, quando cioè il cono arterioso comunica col ventricolo.

Che i Clinici riferissero i toni del cuore alle curve del cardiogramma era una necessità ineluttabile; ma che i Fisiologi facessero sempre a fidanza colle curve malfide del cardiogramma e dello sfigmogramma è ciò che si capisce meno. Quindi, non sorprende noi e non sorprenderà i nostri Colleghi il nuovo e importante risultato, conseguito dal Fisiologo di Siena coll'aiuto dei barogrammi e cardiogrammi presi contemporaneamente.

Noi, in particolare, dovremmo compiacercene; poichè sin dal 1894 nel Congresso Internazionale di Roma esprimemmo la nostra poca fiducia agli apparecchi grafici applicati esternamente su i vasi e sul cuore; il risultato odierno del Bocci ci dà ragione.

Ci dà anche ragione per ciò che concerne la distinzione fra i due tempuscoli di *chiusura* e *tensione* delle valvole semilunari, alla quale ultima abbiamo sempre attribuito il secondo tono.

Nè minore compiacenza infine ci dà la serie dei barogrammi del Bocci (fig. 5, tavola e fig. 7 intercalata nel testo); poichè l'accresciuta *pressione* dei ventricoli sul finire della diastole vi è dimostrata chiaramente. Dal che seguitiamo a dedurre che il cuore, nel massimo della diastole, preme già efficacemente contro la parete toracica.

alla diastole di riempimento quella a pressione cresciuta. Non manca in realtà una piccola pausa fra la sistole di equilibrio e la diastole passiva; pausa che non è trascurabile se si rifletta ai battiti del cuore in un minuto primo, in un'ora, nelle 24 ore. Siccome avviene nell'acme della sistole, merita piuttosto il nome di *sosta sistolica*, senza annettervi il significato di assoluto riposo.

La segnalazione dei toni del cuore fu precisata con approssimativa esattezza nel cardiogramma, avendo quasi tutti i ricercatori convenuto che il primo tono si avvera nel decorso della sistole pressoria e il secondo tono nel decorso della diastole passiva; ma si errò grandemente fidandosi per un simile giudizio del cardiogramma, inetto a rilevare le delicate variazioni della pressione sanguigna. Invero, nel barogramma, il primo tono si avverte proprio all'inizio della sistole pressoria e il secondo tra la sistole di efflusso e quella di equilibrio. D'onde l'importante conseguenza che il secondo tono è *decisamente sistolico*.

Se il vortice di rigurgito invocato dal Ceradini e la pressione accresciuta invocata dal Marey valgono a mantenere le valvole sigmoidee in posizione di semiapertura, è d'uopo per la chiusura delle stesse ricorrere alla lieve e immediata onda di riflusso di genesi locale posta in evidenza dai tacogrammi o dromogrammi. Le pareti elastiche dell'aorta e della polmonare restituiscono subito, cioè, alla massa liquida in translazione, un po' d'impulso che da questa ricevettero per la distensione.

Se è giusto annettere la dovuta importanza all'ondulazione prebasale del cardiogramma, come indice della contrazione dei seni, e all'abbassamento immediato dopo il vertice, come indice della sistole di efflusso, si errò interpretando le altre piccole e così incostanti dentellature della curva cardiografica, anteriori alla detta ondulazione prebasale, come segni delle contrazioni degli ostî venosi e dei serbatoi accessori del cuore o orecchiette. Costanti invece, in tutti i buoni cardiogrammi, sono le piccole dentellature subito dopo la sistole di efflusso; ma esse provano l'estinzione graduale della citata onda di riflusso e quindi non rivelano i momenti separati di chiusura delle valvole aortiche e polmonari. Infine non merita il conto di parlare di una piccola ondulazione nel decorso della diastole passiva, poichè questa è affatto occasionale e compare solo talvolta nei cardiogrammi *atipici*. Il cardiogramma — anche il più fisiologico e nitidamente scritto — si presta dunque a scarsi rilievi e insicuri senza il valido sussidio del barogramma preso con le norme dovute.

II. — **Il cardio-emoscopio manometrico.**

Prima di sottoporre ad un esame critico alcune delle importanti questioni attinenti alla meccanica del cuore — per le quali sarebbe stato necessario ricorrere alla respirazione artificiale, sospendendola di tanto in tanto allo scopo di rallentare il ritmo dei battiti — mi domandai se non fosse possibile desumere

da apposito apparecchio un giusto e sicuro criterio di limitazione di queste soste respiratorie d'indole del tutto sperimentale. Sarebbe stato invero pericoloso protrarre le medesime al di là del completo esaurimento dell'ossigeno disponibile nell'aria polmonare non assoggettata allo scambio ; forse anzi un tale studio era ancora da farsi interamente. Siccome poi la diretta osservazione del cuore denudato dal pericardio e il senso alla palpazione, se valgono a dimostrare la contemporaneità funzionale dei due ventricoli, non escludono il sospetto di qualche lievissima differenza di tempo nell'iniziarsi e terminare del

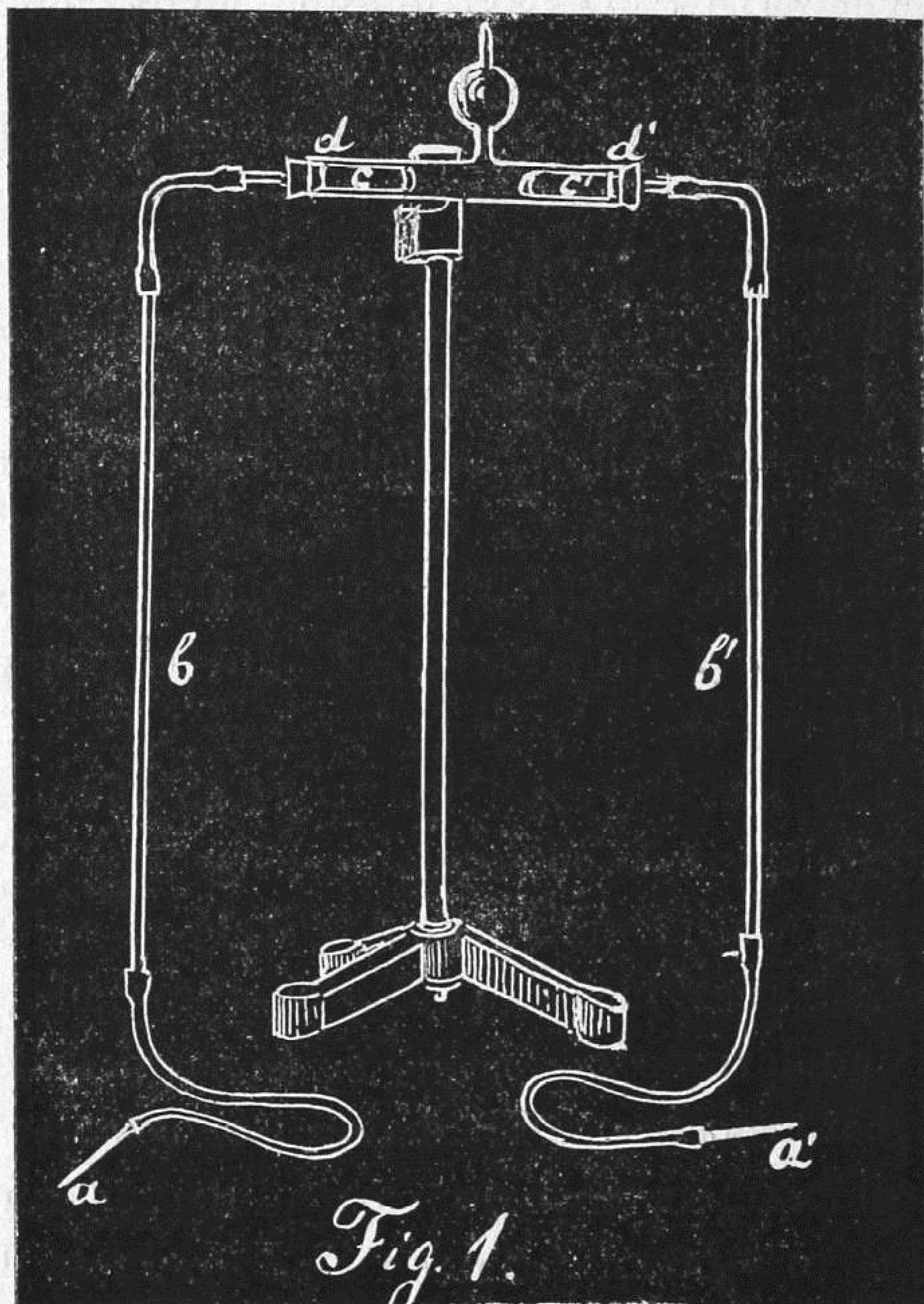


Fig. 1.

loro moto sistolico e diastolico, ravvisai opportuno provvedere a che l'apparecchio in discorso fornisse a un tempo stesso la curva della pressione totalizzata d'ambedue i ventricoli, o isolata di ciascuno. Dato e concesso per ora che il ritmo cardiaco fosse rimasto inalterato malgrado queste manovre, parevami che un tale risultato si sarebbe potuto invocare come prova dimostrativa esauriente della contemporaneità funzionale del cuore destro e sinistro.

Già nel « Policlinico » (1) descrissi un apparecchio di facile costruzione, chiamato cardio-emoscopio manometrico. Consta (fig. 1) di due cannuline *a-a'* alla Magini (2), ciascuna con un tre-quarti d'acciaio articolato ad un estremo, il quale presenta al di sopra del punto di articolazione due o quattro fori; nell'atto che si trafiggono le pareti ventricolari, il sangue passa attraverso questi fori e irrompe entro le cannule. Se ora s'immagina le medesime in comuni-

cazione con due tubi di vetro *b-b'* (lunghezza cm. 38-40, lume cm. 0.5) che fanno capo a due ditali elastici *c-c'*, chiudenti da una parte e dall'altra un cilindretto pure di vetro *d-d'* ad ampolla centrale in rapporto con un timpano a leva, si avrà senz'altro l'idea dell'apparecchio in discorso. Le cannule e i tubi di vetro saranno, prima dell'esperimento, riempiti di soluzione anticoagulante.

Chiamai l'apparecchio cardio-emoscopio perchè, ritardando o arrestando la respirazione artificiale, si ha la prova della diminuita o mancata arterizzazione del sangue nella colonna che è in rapporto col cuore sinistro: da rosso-scarlatta diventa rosso-oscura. Lo dissi anche manometrico perchè misurava la pressione totalizzata dei due ventricoli, o dell'uno o dell'altro semplicemente, quando si chiudeva una delle vie per mezzo di una pinzetta di Pean applicata sul pezzo di cautciù intercalato, per la congiunzione, fra cannula e tubo.

La figura 2 della tavola presenta due serie di tracciati ottenuti da un coniglio maschio del peso di kg. 2: tracciato inferiore α, β, γ; superiore *a*, *b*, *g*.

Da α a β in minuti secondi 8,3 si contano 19 barogrammi totalizzati, ognuno della durata di 0'',44. In β chiusura con pinza Pean alla base della colonna comunicante col ventricolo destro (C. V. D).

Da β a γ in 6'',6 si contano 15 barogrammi del ventricolo sinistro; ognuno della durata di 0'',44.

Da *a* a *b* in 8'',9 si contano 19 barogrammi totalizzati; ciascuno ha la durata di 0'',47. In *b* chiusura con pinza Pean alla base della colonna comunicante col ventricolo sinistro (C. V. S.).

Da *b* a *g* in 6'',4 si contano 14 barogrammi del ventricolo destro; ciascuno ha la durata di 0'',46.

Ammessa pure come affatto straordinaria e fortuita la regolarità grande del ritmo di quel cuore di coniglio, sottoposto a quel grave esperimento, non è men vero che per essa si ha che ogni barogramma totalizzato si compie quasi esattamente nello stesso tempo del barogramma semplice del ventricolo sinistro o del ventricolo destro; il che non potrebbe assolutamente avvenire se il movimento iniziale e terminale dell'uno non coincidesse col movimento iniziale e terminale dell'altro.

Dalla diretta osservazione dei tracciati si rileva anche che la forma del barogramma totalizzato non diversifica da quella del barogramma semplice, e che infine l'ampiezza del primo è presso a poco quella che risulterebbe dalla somma del barogramma del ventricolo destro e sinistro.

III. — I caratteri della curva di pressione dei ventricoli del cuore. L'endocardiogramma.

Quest'argomento è tuttora così discusso che lo studioso non sa a quale delle due opinioni dominanti debba appigliarsi: se debba cioè ritenere che la curva di pressione del ventricolo decorra regolare, a semplice *V* rovesciato, o

formi con l'ascissa un trapezoide di cui il culmine (*plateau*) sarebbe l'altro lato parallelo. Bayliss e Starling (3), Porter (4), Frank (5) credono inoltre che la perfetta orizzontalità del culmine costituisca il carattere saliente e imprescindibile del barogramma ventricolare; mentre Marey e Chaveau (6), Hürthle (7), Fredericq (8) e tanti altri riportano e discutono barogrammi a culmine più o meno obliquo ed ondulato. Intanto studi ulteriori rendono sempre più insostenibile l'ipotesi di coloro che ritenevano le oscillazioni molteplici al culmine essere determinate da atti singoli componenti la grande contrazione ventricolare, e quindi inaccettabile il nome di « onde sistoliche » dato alle oscillazioni medesime.

Marey e Chaveau inoltre riconobbero, poco innanzi dell'inizio della branca ascendente della curva di pressione, una piccola elevazione pressoria, dovuta alla sistole del sovrapposto seno; elevazione riscontrabile anche nei miei tracciati, e in tanti altri ottenuti con metodi diversi da moltissimi autori. Chaveau (9) crede possibile talora dopo questa, un'altra più piccola e meno appariscente elevazione.

Infine è noto come egli e Marey additassero lungo la branca discendente del barogramma ventricolare un sollevamento, più o meno rimarchevole, posto prima in relazione con la chiusura delle valvole arteriose (seminulari dell'aorta e della polmonare), e al presente col loro stato di tensione.

Il lavoro classico di Marey e di Chaveau ebbe effetti così sorprendenti per tutto ciò che era in rapporto con la meccanica del cuore, che non si compie certo atto alcuno d'irriverenza dissentendo da alcune opinioni loro, che non si potevano del resto considerare come definitive. Quasi tutti hanno più o meno obiettato che non doveva riuscire scevro da inconvenienti l'introdurre sonde cardiografiche nel ventricolo destro attraverso la vena giugulare e la cava superiore o nel ventricolo sinistro attraverso l'arteria carotide e l'aorta, additando fra i principali, nell'un caso l'immobilizzazione relativa della valvola tricuspidale, nell'altro quella pressochè assoluta delle valvole semilunari ; ma non mi risulta che ancora alcuno abbia tentato un esperimento decisivo ed ottenuto con esso altre grafiche di confronto assai adatte a chiarire una questione così oscura.

Eppure era facile munire di una punta triangolare il fac-simile di una sonda cardiografica di Marey per il cane (modello Gley) ; la lanternetta elastica, in questo caso unica e breve, sarebbe potuta penetrare attraverso le pareti del ventricolo come la citata cannulina a tre-quarti e trasmettere ad un timpano le grafiche relative. È quasi superfluo considerare che la trasmissione, liquida ed aerea con la cannulina, diveniva con la lanternetta semplicemente aerea, proprio come nell'esperimento di Marey e Chaveau, senza però l'incomodo passaggio attraverso vasi importantissimi e apparecchi valvolari di grande e indubbio significato nella complessa funzione del cuore.

Certo si addiveniva a ciò molto tempo dopo, e quando la narcosi col curaro e l'impiego di adatti apparecchi per la respirazione artificiale avevano permesso al fisiologo di aprire largamente il cavo toracico, senza pregiudizio delle importanti osservazioni che si dovevano compiere.

Le curve ottenute in tal modo sono regolari, a semplice *V* rovesciato, se il timpano a leva è poco sensibile, se la punta della penna tocca un po' più che *lievissimamente* la carta del cilindro, nonchè infine se questo gira con soverchia velocità. Ma, ove tutto ciò si eviti, le curve stesse offrono l'andamento del più semplice dei cardiogrammi, con la solita dentellatura prebasale e dietro l'apice (fig. 3, ingrandita fotograficamente).

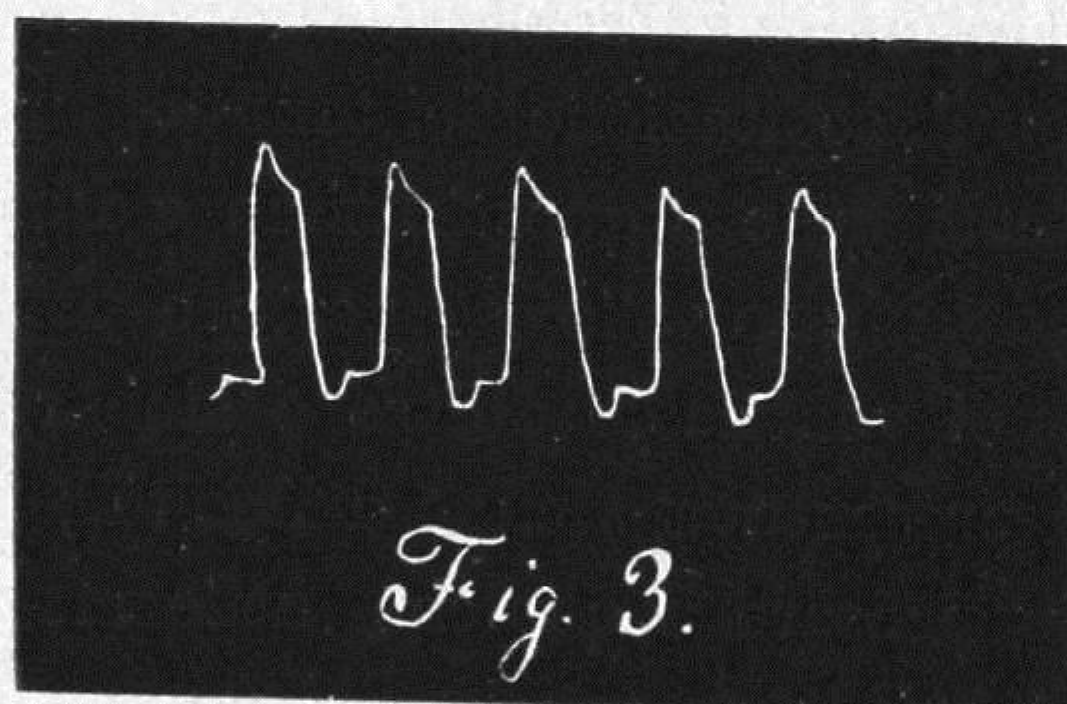


Fig. 3.

Non culmine dunque, largo e più o meno obliquo, e molto meno onde sistoliche ; non culmine omogeneo e perfettamente orizzontale, non sollevamento nella branca discendente riferibile a chiusura o a tensione delle valvole arteriose.

Noi chiameremo *endocardiogramma* la curva ascendente e discendente del ventricolo (sinistro o destro), presa con una lanternina elastica alla Marey, munita di tre-quarti perforatore delle pareti muscolari.

IV. — I caratteri della curva di pressione dei ventricoli del cuore. Il barogramma stetoscopico ; il secondo tono « sistolico » rispetto ad esso.

Nel precedente capitolo noi ci siamo avviati alla soluzione dell'importante quesito propostoci, ma è d'uopo subito confessare che non ci fu dato raggiungerla in modo da esonerarci da qualsiasi discussione ulteriore.

Anzitutto la diretta osservazione oculare della curva omogenea di pressione, ottenuta con la cannulina a tre-quarti del nostro emoscopio, potrebbe rivelare irregolarità sia pure lievissime nel decorso, quando fosse ingrandita del terzo e anche del doppio ricorrendo alla fotografia. Tali irregolarità non sono poi tanto infrequenti, se si evita il tocco troppo rude della penna sulla carta affumicata del cilindro girante ; è frequente invece il caso che passino inavvertite per l'estrema piccolezza loro.

Inoltre la curva di pressione, presa con questo metodo, può presentare gravi anomalie nel decorso, se la punta del tre-quarti rimane impigliata fra

le corde tendinee dei muscoli papillari o fra le fibre muscolari del setto. Avendo con altra Memoria già data la dimostrazione di questo fatto (10), mi dispenso ora dal ritornarvi ; tanto più che il lettore s'imbatterà fra poco in grafiche simili utilizzate per la retta interpretazione di cardiogrammi presi contemporaneamente. Andrebbe dunque assai errato colui che ritenesse per tipiche e necessarie le dette anomalie, mentre in realtà non sono che occasionali: ho a mia disposizione un gran numero di tracciati della pressione ventricolare in cui la curva è regolare a *V* rovesciato, o solo tenuissimamente ondulata in qualche punto.

Infine una facile riflessione induceva a credere che, per la definitiva logica interpretazione dei barogrammi ventricolari, sarebbe stato necessario combinarli con i cardiogrammi e con l'ascoltazione dei toni del cuore. Il cardio-stetoscopio di Edgren per l'uomo, così utile a quest'ultimo e duplice compito, era troppo grande pel cuore di cane messo allo scoperto e perforato per giunta dalla cannulina a tre-quarti nel ventricolo destro o sinistro. La costruzione di un piccolo cardiografo non presentava alcuna difficoltà ; ma molto probabilmente sarebbe stato necessario pensare a qualche utile modificazione prima di annettervi il dispositivo dell'Edgren per la simultanea ascoltazione dei toni del cuore. Mi parve cosa assai più semplice munire la cannulina da infiggersi di una trombetta acustica biauricolare, fissabile su quella come su perno centrale, per mezzo di viti; si aveva così un tre-quarti baro-stetoscopico atto a scrivere le curve di pressione e a trasmettere i toni del cuore (11). La propagazione dei medesimi attraverso la corrente sanguigna, irrompente nella cannula, costituiva una nuova e non trascurabile migliorìa di tecnica nell'ascoltazione fisiologica dei rumori cardiaci.

La figura 4 rappresenta questo tre-quarti baro-stetoscopico destinato a perforare con la punta *a* un ventricolo del cuore (destro o sinistro), nel mentre l'estremo superiore *b* si pone in rapporto con un manometro metallico o con uno sfigmoscopio elastico mediante un resistente tubo di cautciù; anzi il manometro o lo sfigmoscopio, il tubo e il tre-quarti — preventivamente riempiti di soluzione anticoagulante — si terranno pronti, evitando con una pinzetta Pean al di sopra di *b* ogni uscita di liquido. Una trombetta metallica bicorne *c-d-e* può essere abbassata o innalzata; poichè il piccolo manicotto di chiusura ne permette lo scorrimento intorno alla cannula del tre-quarti ; *c* è la parte dilatata della trombetta per l'accoglimento delle onde sonore propagantisi sino alle olive. Le viti *d* servono a fissare la trombetta bicorne sul tre-quarti. Riferisco uno dei molti esperimenti :

Grosso cane da guardia; si dimenticò di pesarlo. Curarizzazione, respirazione artificiale, cuore ampiamente scoperto, tre-quarti baro-stetoscopico in alto del ventricolo sinistro, piccolo cardiografo sul ventricolo destro. La fig. 5 della tavola mostra in *T* il tempo in secondi, in *C* i cardiogrammi e in *B* i



VIGORE — ENERGIA — VUOL DIRE — CERVELLO — NERVI — ROBUSTEZZA — OSSA — FORZA — MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il MELLIN'S FOOD è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

barogrammi. Si era sospesa la respirazione artificiale, ottenendo per tal modo una rarefazione notevole dei battiti cardiaci, e perciò un cresciuto comodo intervallo fra l'audizione dei primi toni. Avendo agli orecchi le olive del tre-quarti stetoscopico, potei reiteratamente convincermi che, quando percepivo il primo tono del cuore, il barogramma era proprio all'inizio e quando avvertivo il secondo tono esso era a 2/3 circa della sua salita. Il secondo tono non era dunque diastolico, come si era fin qui ritenuto, ma sistolico.

Per meglio persuadermene, allungai moltissimo la leva del timpano comu-

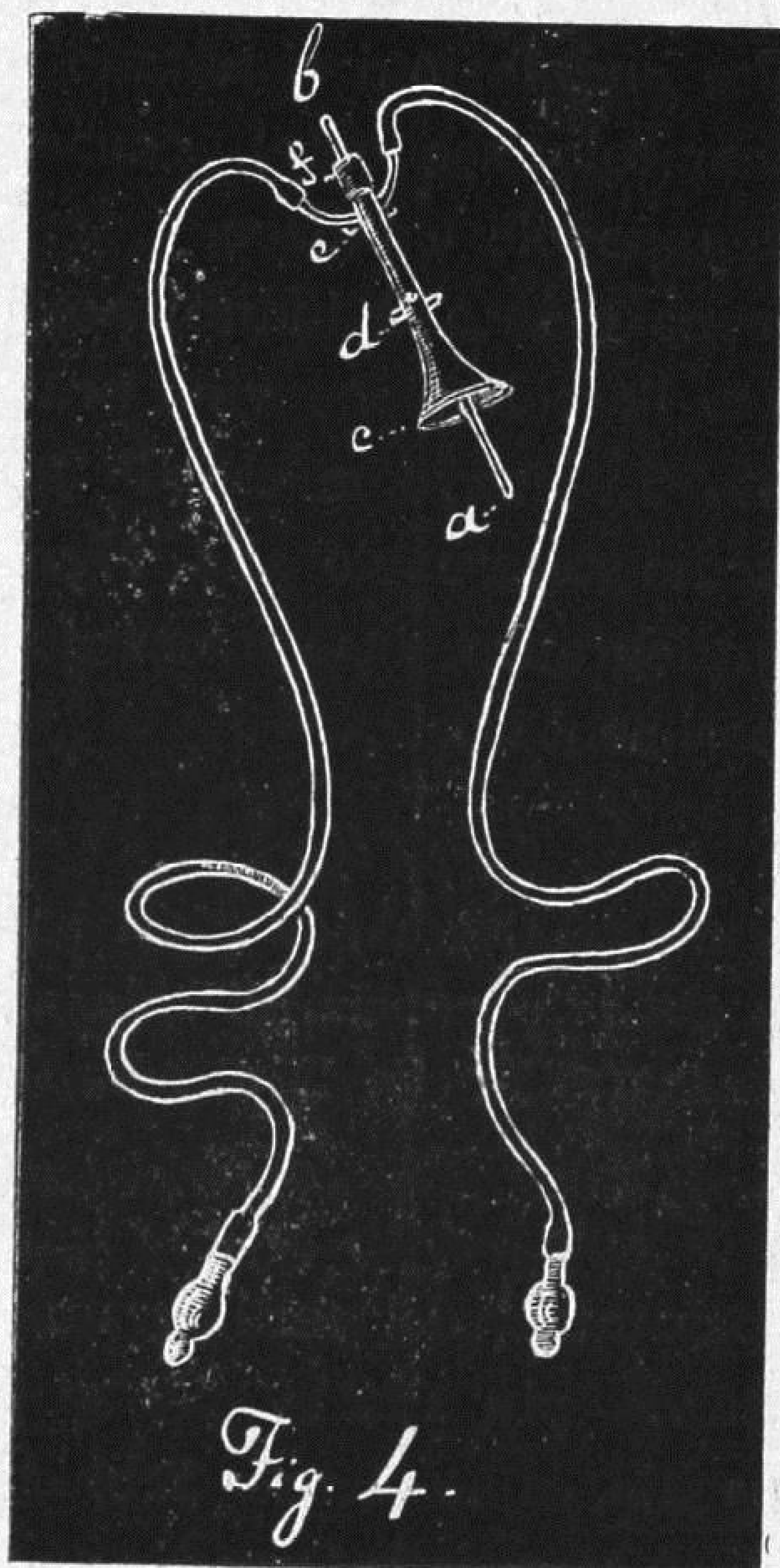


Fig. 4.

nicante col tre-quarti baro-stetoscopico, e l'aumentata escursione confermò in me e negli assistenti l'esattezza della fatta osservazione.

Si può obbiettare che riferire un'impressione non equivale a precisarla con rigore, come si può fare ricorrendo a segnali elettrici; ma chiunque abbia esperimentato con questi si è inevitabilmente imbattuto con le difficoltà pressochè insormontabili di una preoccupazione suggestiva, che è fonte di molti errori personali. Senza alcun dubbio questi si evitano assai meglio appagandosi del semplice riferimento visivo (sulle curve barografiche) del suono che viene percepito; tanto più che, diradato di molto il ritmo dei battiti, è agevole praticarlo con relativa comodità e coll'importante vantaggio di controllarlo, per così dire, coll'impressione tattile, se chi ascolta sostiene anche il cornetto acustico del tre-quarti baro-stetoscopico. La mano invero sente in

modo chiarissimo modificato, nell'atto in cui si chiudono le valvole semilunari, il movimento già impresso al piccolo istrumento. Chi poi credesse che maggior rigore si sarebbe potuto ottenere, ricorrendo ai metodi di Hurthle (12), o di Einthoven e Geluk (13), per la segnalazione puramente meccanica dei toni del cuore, dimentica, secondo il nostro parere, le molteplici fonti di rumori cardiaci (vibrazioni muscolari dei ventricoli e dei seni, valvolari, di corrente sanguigna) e quindi la possibilità d'indicazioni estranee a quelle efficienti il secondo tono. Mi basterà notare che le valvole cuspidali si aprono e il sangue dai sovrapposti seni precipita nei ventricoli proprio nel primo tempo della diastole passiva, e che molte ondulazioni si notano all'inizio della diastole di riempimento (fig. 7, nel capitolo seguente), capaci forse di un'indicazione meccanica o automatica ingannevole e fallace.

La conclusione a cui sono giunto è indubbiamente esatta, anche perchè essa si mantiene tale solo se l'ascoltazione vien praticata col tre-quarti barostetoscopico, che rappresenta un nuovo mezzo di tecnica non attuato prima da altri. Con un piccolo cardio-stetoscopio alla Edgren (14), ossia riferendo il secondo tono alla curva cardiografica, esso è manifestamente diastolico, come fu giudicato da tutti gli sperimentatori.

V. — Come l'esame parallelo del cardiogramma e del barogramma consenta di dividere la sistole totale in sistole pressoria, di efflusso, di equilibrio; come il secondo tono del cuore si oda tra la sistole di efflusso e quella di equilibrio.

Ci occorre, qui giunti, di fare subito alcune importanti considerazioni:

Le curve dell'esocardiogramma, del cardiogramma cioè preso dal torace sinistro e dalla regione cutanea più adatta allo scopo, ovvero dai ventricoli denudati o non del pericardio, sono senza dubbio l'espressione indiretta o diretta dei cambiamenti di forma delle pareti ventricolari. Esse però non dànno che assai infedelmente le variazioni più delicate della pressione sanguigna e c' inducono in errori di giudizio sul preciso finire della sistole e incominciare della diastole. Chi invero ha riferito il primo tono del cuore all'inizio della branca ascendente del cardiogramma, chi in un punto difficilmente determinabile del suo primo decorso; altri avvertì il secondo tono verso il finire della branca discendente, altri invece verso il mezzo, altri infine proprio al principio.

Le curve del nostro endocardiogramma (fig. 3) — analoghe, ma assai più semplici di quelle di Marey e Chaveau — non sono immuni da influenze dovute pure alle pareti ventricolari; quindi, in rapporto all'andamento della pressione, sono anch'esse infide, sebbene in grado minore.

Le curve del barogramma, fornito dalla cannula a tre-quarti, dànno con sicura esattezza le variazioni della pressione ventricolare e — se prese con-

temporaneamente alle cardiografiche — decidono anche per queste il punto più controverso relativo al finire della sistole e incominciare della diastole.

Un tono del cuore sarà sistolico o diastolico, solo quando la distinzione nell'uno o nell'altro senso sarà stata fatta in base alle risultanze dell'esame parallelo delle curve barografiche e cardiografiche.

Prima di accingermi a questo esame, era naturale che io mi valessi di un artificio di tecnica sperimentale a cui ho accennato, parlando dell'alterazione che subisce il barogramma quando la punta è impigliata fra le corde tendinee dei muscoli papillari o fra le fibre del setto interventricolare. Allora

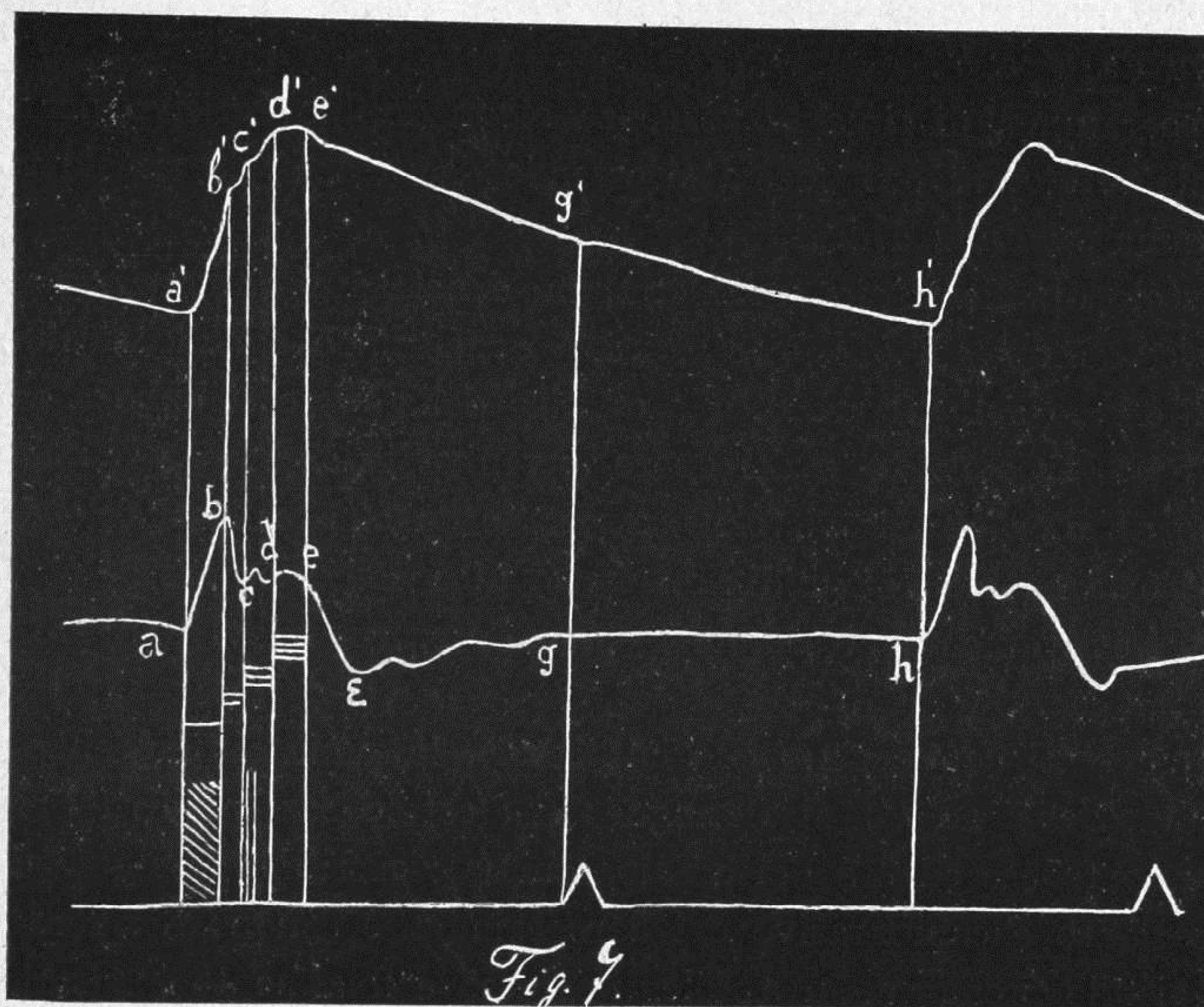


Fig. 7.

alcune delle influenze delle pareti cardiache, che s'imprimono così bene nel cardiogramma, si rendono anche visibili nel barogramma e facilitano subito il confronto fra punti importanti dell'uno e dell'altro.

La figura 6 della tavola mostra in *C. V. S.* i cardiogrammi presi dal ventricolo sinistro, e contemporaneamente in *B. V. D.* i barogrammi del ventricolo destro: la linea saliente ***a*** *b* corrisponde alla *a' b'*; *b c* alla *b' c'*; *c* ***d*** alla *c' d'*. Senza alcun dubbio *a b*, *a' b'* rivelano la sistole, *d f* e *d' f'* la diastole nel cardiogramma e nel barogramma, non senza notare che la *d f* del cardiogramma si compone di *d e* (diastole passiva) e *d f* (diastole di riempimento). Un'attenzione maggiore fa anche rilevare che, essendo la ***a*** *b* più verticale e perciò più rapida della *a' b'*, il punto del barogramma corrispondente al punto *b* del cardiogramma si troverà un po' prima di *b'*. Si ottennero questi tracciati da un cagnolino di kg. 7.100 curarizzato e in respirazione arti-

ficiale. Tenendo io alle orecchie le olive del tre-quarti baro-stetoscopico, potei convincermi che il secondo tono del cuore aveva luogo verso *c'*. Si torni ora alla figura 5 della tavola: s'ingrandiscano colla fotografia i cardiogrammi 1 e 2 e i barogrammi 3 e 4, disponendoli convenientemente per il calcolo sull'ascissa e dall'ascissa dei punti sincronici rispettivi, mediante ordinate ad arco aventi per raggio la corrispondente lunghezza delle leve scriventi. Si riuniscano tali punti con altrettante linee abbassate sull'orizzontale del tempo, e si ottiene così la figura 7 che andiamo a discutere in modo particolareggiato.

Il cardiogramma è senza alcun dubbio decisivo per giudicare della durata della sistole pressoria, la quale va da *a* a *b*; la sistole pressoria del barogramma va da *a'* a *b'*.

Il barogramma, di rimando, è senza alcun dubbio decisivo per giudicare della sistole totale; invero questa si estende da *a'* a *d'*; la sistole totale del cardiogramma va da *a* a *d*.

La sistole di efflusso nel cardiogramma e nel barogramma non può avvenire che negli intervalli *b c*, *b' c'*; questa conclusione è già chiaramente suggerita dall'esame della figura 6, a proposito della quale si ebbe a notare che l'audizione del secondo tono del cuore avveniva in *c'*.

Ma se da *a'* a *b'* è la sistole pressoria e da *b'* a *c'* la sistole di efflusso, da *c'* a *d'* è la sistole di equilibrio, che ci dice come le pareti del ventricolo s'addossano attivamente al sangue residuo determinandovi una pressione positiva.

Siccome tutti convengono che la diastole, la quale sembrerebbe unica nel barogramma (da *e'* ad *h'*) si distingue in diastole passiva e di riempimento (rispettivamente *e* ε ed ε *h* del cardiogramma); così alla stregua dell'esame particolareggiato e comparativo del barogramma è d'uopo dividere la sistole totale in sistole pressoria, in sistole di efflusso e finalmente in sistole di equilibrio.

VI. — Sussidi di tecnica fisica per lo studio del meccanismo valvolare in genere e per quello delle valvole in ispecie.

A rendere meglio convinto il lettore della giusta interpretazione data alla curva della pressione ventricolare, espongo in breve alcuni esperimenti:

1° Una vescichetta di gomma elastica, ovoidale, offra dall'un polo e dall'altro due disuguali aperture (mm. 4 — mm. 10); per la più stretta s'introduce e si fissa la cannula del tre-quarti baro-stetoscopico già in rapporto col manometro metallico del Marey, munito di timpano a leva. Altro timpano a leva sarà in comunicazione, per mezzo di un tubo di cautciù, con un ditale elastico che dovrà introdursi attraverso l'apertura più larga della vescichetta, in modo che il fondo cieco del ditale venga a trovarsi nel mezzo della mede-

sima. È evidente che — al premere della vescichetta — la leva del primo timpano traccerà la curva montante di pressione, la leva del secondo il *facsimile* della curva endocardiografica; curve che si abbasseranno decisamente col ritornare della vescichetta alla forma primitiva. Ognuno sa che un liquido mette rumori distinti, secondo gli opposti stati d'imitata sistole e diastole.

La figura 8 mostra in *a*, *b*, *c*, *d*, *e* (barogramma) delle ondate sistoliche addizionarie, appena impresse, in confronto delle sottoposte ottenutesi per trasmissione aerea. Il rumore sistolico che si avvertì all'inizio della grande branca ascendente del barogramma, *parve* nella grafica sottoposta si udisse solo lungo il terzo inferiore della curva corrispondente; il rumore diastolico che si udì

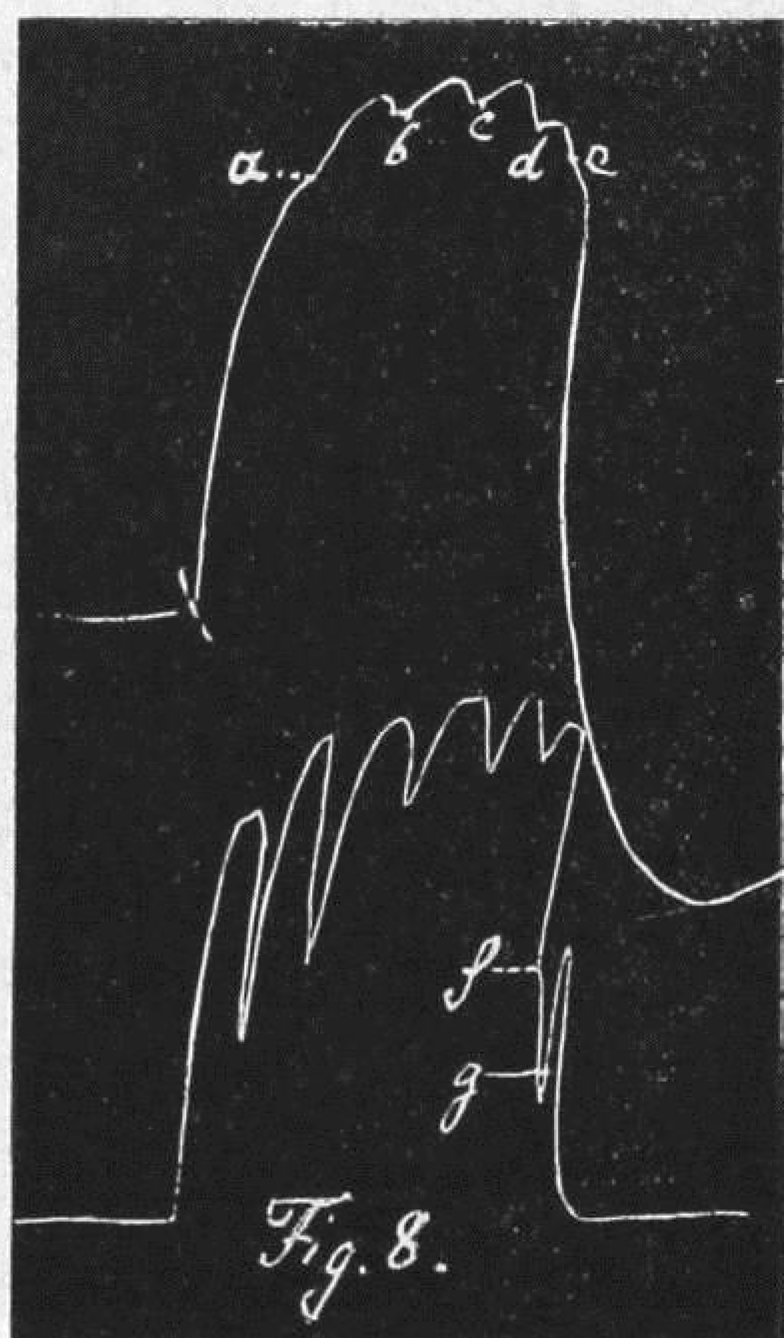


Fig. 8.

in quello subito dopo *e*, parve in questa udirsi verso *f*; in *g* altro colpetto sistolico che non riesce a imprimersi nel barogramma.

Da questo esperimento si ricava:

che forti oscillazioni endocardiografiche s'imprimono solo debolmente nel barogramma;

che taluna non s'imprime affatto;

che l'occhio, intento alla duplice traiettoria delle curve, riferisce con perfetto rigore il rumore sistolico all'inizio della grande salita e il diastolico all'inizio della grande discesa del barogramma;

che l'occhio riesce in questo stesso còmpito assai imperfettamente con la curva ottenuta mercè trasmissione aerea, che fa, in confronto, così lungo cammino.

Si potrebbe credere che la seconda di queste conclusioni non possa verificarsi nell'esperimento praticato nel cuore vivo. Ma la fig. 9 mostra subito che c

non s'impresse neppure come una leggera ondulazione in c' del sovrapposto barogramma. Si trattava di un cane del peso di kg. 17; il cardiografo poggiava sul ventricolo sinistro, il tre-quarti baro-stetoscopico era immesso nel ventricolo destro.

2° Si vuoti e disarmi la vescichetta di gomma elastica, si chiuda ad un estremo con pinza Pean, e s'introduca nell'opposta apertura una cannula di vetro fornita di valvola. La cannula si porrà — per mezzo di un tubo di cautciù — in comunicazione col manometro metallico di Marey; il sistema sarà riempito di acqua. La valvola sarà stata approntata valendosi di un tubetto di gomma, poco resistente, lungo cm. 5-6, reso aderente nelle interne

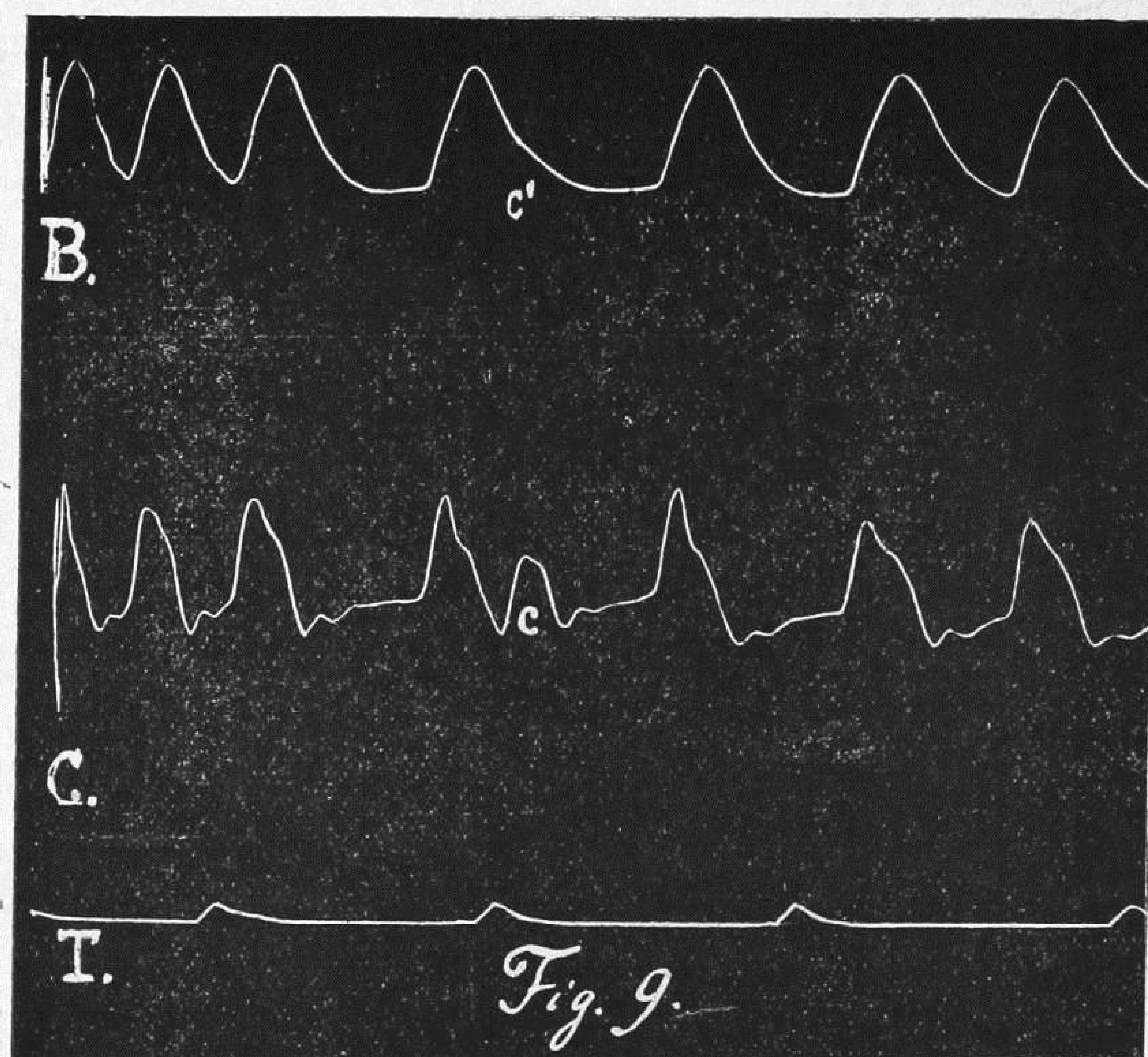


Fig. 9.

pareti con gomma *para*, e si avrà avuto cura di limitare l'aderenza ad un terzo del tubetto, assicurandola con sovrapposizione di pesi; infine, con un punteruolo si forzeranno e scolleranno le pareti adese per stabilire un piccolo tramite centrale; i lembi valvolari saranno rivolti al manometro. Sarà facile convincersi che la valvola si apre quando si comprime con la mano la vescichetta (sistole), si chiude quando questa ritorna alla forma primitiva (diastole).

3° Si ripeta questo stesso esperimento, innestando all'altro polo della vescichetta una seconda cannula portante una valvola, costrutta di tubo di gomma molto più sottile; i lembi valvolari assai più delicati saranno rivolti alla vescichetta. Tolto dall'apparecchio di Marey il manometro a mercurio, si stabilisca nel solito modo la comunicazione fra il tubo efferente della capsula aneroide e la seconda cannulina valvolare. L'esperimento rileverà che, imitando la sistole, si apre la valvola (arteriosa) della branca efferente del circuito che parte dalla vescichetta e va al manometro, e si chiude l'altra (la

venosa) della branca afferente che dal manometro va alla vescichetta; quest'ultima valvola, che è assai più delicata, sembra anche più sollecita. Al rigonfiarsi della vescichetta (diastole), si apre la valvola venosa e si chiude l'arteriosa.

Da Weber (15), da Marey (16), da Moritz (17) e da tanti altri si fecero costruire apparecchi di circolazione, ed alcuni costosissimi; non è male farsene uno con poca fatica, ricorrendo a mezzi ordinari esistenti in qualunque laboratorio di fisiologia. Si comprende quindi come doveva imporsi l'idea dell'apertura sistolica e della chiusura diastolica delle valvole semilunari e inversamente quella della chiusura sistolica e della apertura diastolica delle cuspidàli; persino il tempo dei rispettivi fenomeni venne precisato (inizio della sistole, inizio della diastole), quantunque bisogna notare che il riferimento del secondo tono al punto più alto della curva diastolica del cardiogramma è cosa relativamente recente, e, forse, dovuta al divulgarsi degli studi del Ceradini (18), che invocava il fenomeno del rigurgito centripeto per la chiusura delle valvole arteriose.

Prescindendo per ora da questo fenomeno d'idraulica circolatoria, spiegato dal Ceradini, è utile persuadersi, con esperimento semplicemente fisico, come una valvola possa chiudere e aprire un circuito elettrico in cui si trovi un segnale Deprèz. Ho fatto costruire una valvola con sportellino a cerniera, di cui il perno è un elettrodo; aprendosi, urta contro un dente di arresto rappresentante l'estremo del filo conduttore che va al segnale; l'urto la fa più o meno prontamente ricadere. Ma — poichè è accertato che le valvole semilunari non si addossano alle pareti arteriose — è manifesto che non possano ricevere da queste nessun utile urto che favorisca la loro reazione elastica.

VII. — **La segnalazione tratteggiata dei toni del cuore fra la linea del tempo (ascissa) e le ordinate limitanti la sistole pressoria, la sistole di efflusso e la sistole di equilibrio.**

Gli esperimenti fisici fin qui praticati non bastano allo scopo propostoci con l'argomento di questo paragrafo; nè ci parve che un esperimento fisiologico che fornisse l'andamento della pressione aortica potesse all'uopo essere di grande aiuto. Mentre le fibre muscolari del cuore, trafitte dal tre-quarti, si serrano attorno a questo in guisa da non permettere l'uscita neppure di una goccia di sangue, le pareti molto elastiche dell'aorta dànno facilmente luogo a emorragia con diminuzione della pressione vera.

L'indagine della pressione aortica, da sola e anche unita a quella ventricolare, fu tentata da molti per giudicare il termine della sistole pressoria e rispettivamente l'inizio della sistole di efflusso; ma l'esame parallelo del cardiogramma e del barogramma, come meglio vedremo tra poco, soddisfa completamente a questo bisogno.

Quelli poi che studiarono la pressione aortica per dedurre le modalità più importanti, che la curva relativa presentava in tutto il suo cammino ascen-

dente e discendente, probabilmente ottennero più di quanto avevano interesse di aspettare: stabilitasi invero la comunicazione tra ventricolo e arteria, la pressione è mista, cioè di tutto il cono comunicante. Non si sa quindi comprendere come la pressione aortica cresciuta venisse additata quale causa efficiente della chiusura delle valvole semilunari.

Il fatto invocato dal Ceradini (vortice centripeto della corrente nei seni di Valsalva) spiega come l'efflusso sistolico non provochi l'addossamento delle

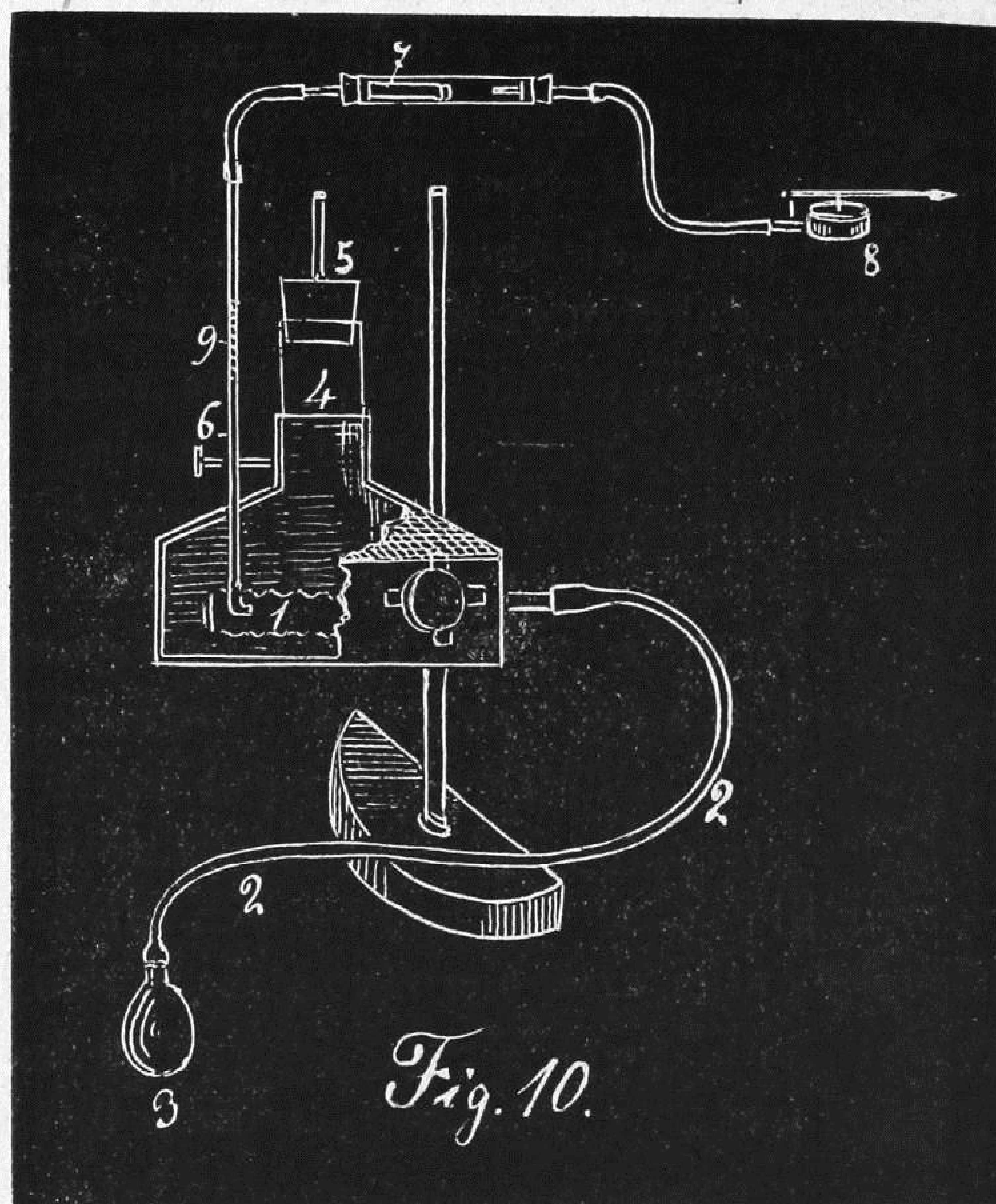


Fig. 10.

valvole semilunari alle pareti arteriose, ma non è nè l'unico nè il più decisivo per rendersi conto della chiusura delle valvole semilunari.

La figura 10 mostra il più volte ricordato manometro del Marey con l'interna capsula aneroide (1); (2) è il tubo elastico a pareti resistenti in comunicazione con un palloncino di gomma (3). Premendo questo, l'acqua (4) s'innalza; cessando dal premere, si abbassa. Tali movimenti sono i più grossolani, ma altri se ne scoprono se, girata la vite (sotto 6), si accresce la colonna d'acqua (4) sostituendo in pari tempo un più lungo tubo a quello del turacciolo (5): si vede allora che, iniziando una rapida sistole e mantenendola per quanto è possibile invariata, il livello del liquido nel tubo s'innalza per discendere prontamente alcun poco con ondulazioni secondarie in numero di due o tre che gradatamente si estinguono. Questo semplice esperimento mostra:

1. L'onda positiva pulsatoria;
2. Le onde di ritorno, dovute al retrarsi della capsula aneroide.

Gli stessi fatti sussistono, molto attenuati, se sopra (6) si stabilisca la comunicazione con una lanternetta elastica (7) munita di timpano (8), intercalando nel tubo verticale di vetro (9) una forte resistenza costituita da brandelli di spugna premuta. Dovendosi ammettere per le esperienze di Spallanzani (1773) e per quelle di Poiseuille (1828) la dilatazione pulsatoria dell'aorta e la sua pronta retrazione, resta a questo modo dimostrata l'esistenza di una piccola e pronta onda di riflusso valevole a chiudere le valvole semilunari (*c* e *c'* nella figura 7). Il tacogramma del resto o dromogramma della carotide del cavallo, preso con l'emodromografo da Lortet (19) insieme allo sfigmogramma, ne aveva già fornita la prova.

Chi avesse vaghezza di constatare, col semplice schema di circolazione da noi esposto al n. 3 del capitolo precedente, le ondulazioni secondarie più o meno numerose che si formano in un circuito elastico ripieno di liquido e munito di valvole, dovrebbe, per approssimarsi meglio al vero, intercalare una resistenza (capillari), al modo di Weber, nel ramo afferente e provvedere allo stesso tempo all'iscrizione dei vari fenomeni mediante il timpano unito alla lanternetta elastica della fig. 10. Sarebbe quindi necessario che un tubo ad *Y* venisse innestato alla branca unica sopra (6) della fig. 10; attuando nello stesso tempo la duplice comunicazione col tubo elastico destinato al deflusso verso la vescichetta e con quello rigido portante alla lanternetta o sfigmomanometro. Giova però subito notare che, esperimentando in tal modo, il deflusso attenua le ondulazioni e ne scema il numero.

Non è nostro compito insistere su questi fatti già noti; vogliamo piuttosto richiamare l'attenzione del lettore su altri fatti che non vediamo citati dai libri autorevoli, che si sono con molta cura occupati della genesi delle onde primarie, secondarie, positive, negative, riflesse o di ritorno negli schemi più o meno complicati di circolazione artificiale.

Ognuno può facilmente convincersi che — a prescindere dalla sistole e dalla diastole — si promuovono in realtà ondulazioni numerose ad ogni piccolo scuotimento della vescicola o dei tubi componenti il sistema; e siccome è innegabile la locomozione del cuore e quella vasale dell'aorta e della polmonare, non si può assolutamente trascurare questo altro modo di genesi di oscillazioni liquide in un circuito chiuso.

Chiunque ha fatto esperimenti su cani adulti, si sarà dovuto accorgere della grande resistenza alla lacerazione che offre il pericardio fibroso; esso può essere largamente aperto e affidato con i lembi al sostegno delle costole recise. Introducendo una lastra di vetro fra esso e il cuore, si moderano moltissimo i movimenti di questo viscere e alcun poco anche le distensioni sistoliche dell'aorta e della polmonare, per le quali tendono ad assumere un raggio maggiore di curvatura. Gli esocardiogrammi allora, molto cresciuti in altezza per l'ostacolo posteriore, non mostrano che le dentellature basali (*a*, *a*) e dopo

l'apice (*b*, *b*) come ne fa prova la fig. 11, i cui tracciati furono appunto presi, nelle dette condizioni, dal ventricolo sinistro.

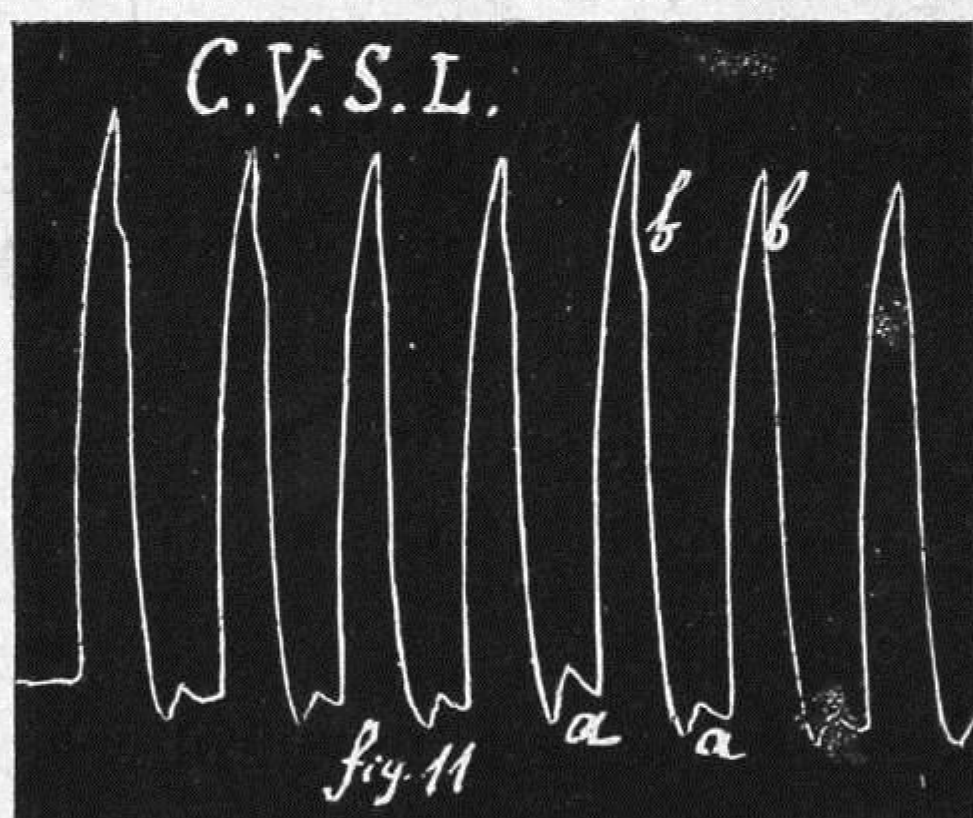


fig. 11

Chi dunque non volesse considerare quali piccole oscillazioni di estinzione della citata onda di riflusso le dentellature in corrispondenza di *c* (fig. 7) dei

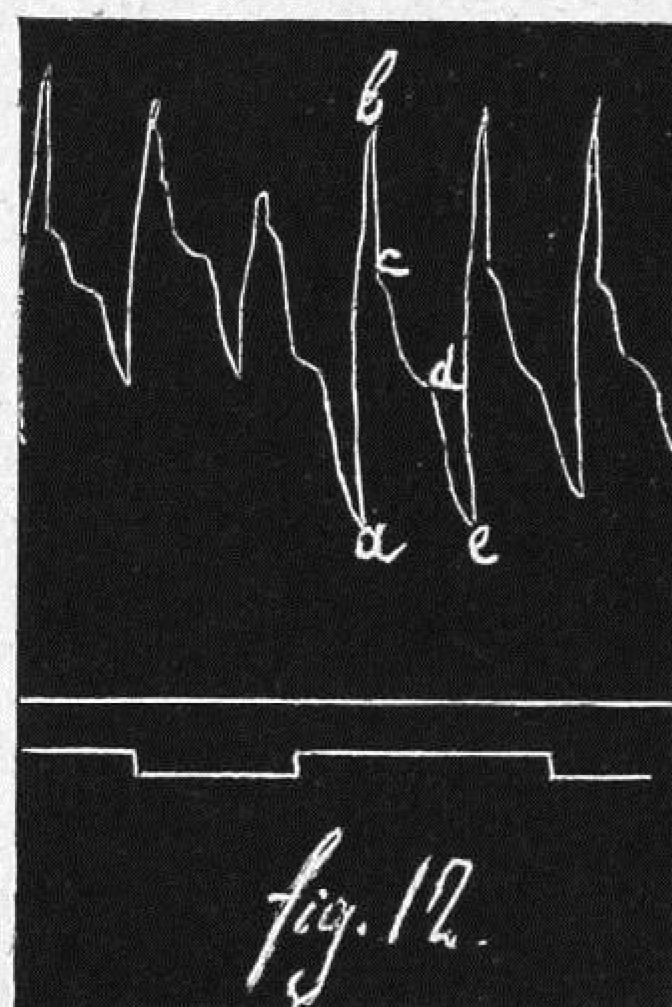
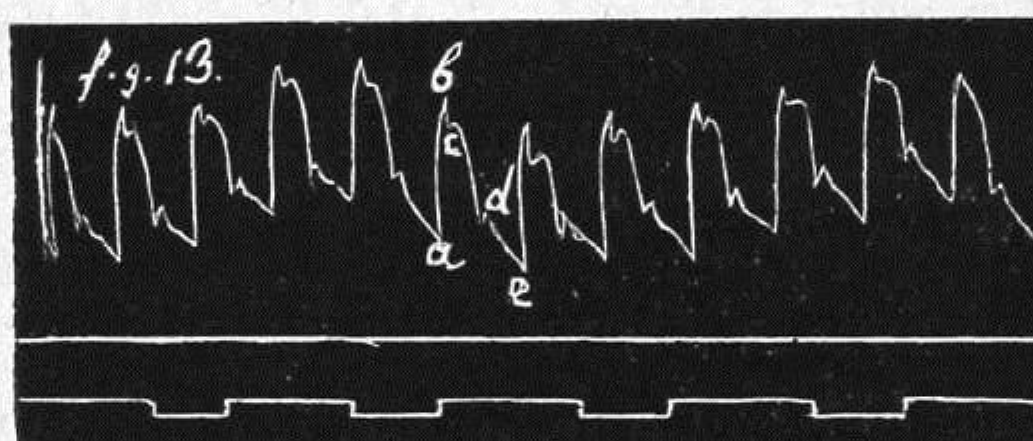


fig. 12.

cardiogrammi, potrebbe a buon diritto invocare il detto meccanismo, del tutto fin qui trascurato, per la genesi di queste lievi ondulazioni locali.



f. g. 13.

Dopo ciò resta assai facile spiegare, in correlazione dei cardiogrammi, gli arteriogrammi dell'aorta della fig. 12 e quelli della polmonare della fig. 13, i primi da noi ottenuti da un cane, i secondi da un coniglio:

ab) l'arteria è sospinta dall'onda sfigmica;

bc) questa passa, e l'arteria alcun poco si retrae;

c) chiusura delle valvole semilunari, che si nota quasi sempre negli sfigmogrammi della carotide, e quasi mai nelle arterie più lontane dal cuore;

cd) deflusso nei capillari e corrispondente abbassamento della pressione;

de) lo stesso fatto;

abc) si inscrive durante la sistole di efflusso; *cd*) durante le sistole di equilibrio; *de*) durante le diastole. E l'onda dicrota? Mi si consentirà il silenzio in proposito; essa costituisce invero argomento così controverso da meritare uno studio speciale.

Riesciva ora facile segnalare i toni del cuore, tratteggiandoli sulla linea del tempo (fig. 7), in guisa che il primo tono avesse la durata della intera sistole pressoria e il secondo una durata corrispondente al terzo inferiore della sistole di equilibrio.

VIII. — **L'intero ciclo cardiaco e le sue fasi. La diastole passiva. La diastole di riempimento. La diastole a pressione cresciuta. La piccola pausa intercedente fra il termine della sistole di equilibrio ed il principio della diastole passiva.**

Le fasi del ciclo cardiaco ventricolare devono distinguersi in grandi e piccole. Havvi una grande fase sistolica da *a* a *d* nel cardiogramma, da *a'* a *d'* nel barogramma (fig. 7, pag. 13).

La grande fase diastolica si estende da *e* ad *h* nel cardiogramma, da *e'* ad *h'* nel barogramma.

Le fasi che compongono la sistole sono le seguenti:

Sistole pressoria da *a* a *b* e rispettivamente da *a'* a *b'*, durante la quale il sangue viene premuto contro le valvole cuspidali e semilunari, riuscendo a forzare quest'ultime in *b*, *b'*.

Sistole di efflusso da *b* a *c* e rispettivamente da *b'* a *c'*; le valvole semilunari, apertesi in *b*, *b'* si richiudono in *c*, *c'* e non si *tendono* che immediatamente dopo.

Sistole di equilibrio da *c* a *d* e rispettivamente da *c'* a *d'*; così da noi chiamata perchè la pressione sanguigna, da ventricolare ed aortica, diventa semplicemente ventricolare per la chiusura delle valvole semilunari, equilibrandosi per necessità.

Una brevissima *pausa* o meglio sosta sistolica (culmine orizzontale da *d'* ad *e'* del barogramma), separa la grande sistole dalla grande diastole.

Le fasi che compongono quest'ultima sono le seguenti:

Diastole passiva da *e* ad *ε* nel cardiogramma; le pareti ventricolari si rilasciano, le valvole cuspidali si aprono (subito dopo *e'*), il sangue precipita dai sovrapposti seni; la pressione, abbassatasi in principio rapidissimamente, discende poi in modo graduale.

Diastole di riempimento da *ε* a *g* nel cardiogramma; la linea rispettiva è quasi sempre più o meno ondulata. Durante la medesima continua l'abbassamento della pressione ventricolare (fino a *g'* del barogramma). Con questo

tratto ε-g coincide la maggiore *pausa*, durante la quale seni e ventricoli del cuore sono rilasciati.

Diastole di riempimento a pressione cresciuta, da g ad h nel cardiogramma, da g' ad h' nel barogramma; la sistole dei seni fa salire subito dopo g' la pressione ventricolare. Si obbietterà: non potrebbero alcuni particolari di queste grafiche essere artificiosi, dovuti cioè al tanto diradato ritmo cardiaco per respirazione interamente sospesa? Vediamolo.

Nella fig. 5 della tavola si contano da $\alpha\downarrow$ a $\beta\downarrow$ 14 battiti del cuore in 10 minuti secondi, quasi un battito e mezzo per ogni minuto secondo.

Si comincia il computo da α, avendo l'immissione del tre-quarti nel ventricolo sinistro, provocato l'accrescimento numerico dei battiti nell' unità di tempo (→ → →). Le oscillazioni respiratorie, qui chiarissime (-o-;-o-) non si vedono più nel tracciato superiore (respirazione artificiale già arrestata). In questo tracciato da $\gamma\downarrow$ a $\vartheta\downarrow$ si contano solo 8 battiti in quasi 10″.

Siccome la lunghezza media di ciascun barogramma α-β nella figura non ridotta fotograficamente è di mm. 16,4 e quella della diastole di mm. 11,5, il valore medio della sistole nei barogrammi α-β è di mm. 4,9. Invece nei barogrammi γ-ϑ i valori rispettivi sono: mm. 28,7 (lunghezza media di ciascun barogramma); mm. 24,8 (lunghezza media di ogni diastole); mm. 3,9 (valore medio della sistole nei barogrammi γ-ϑ). Si può dire dunque che nei barogrammi γ-ϑ, col diradarsi a quel modo dei battiti cardiaci, la sistole si accorcia di un quinto, mentre la diastole si allunga un poco più del doppio.

Ma i cardiogrammi γ-ϑ rivelano che la diastole passiva è quasi immutata; prolungatissima invece la diastole di riempimento, e il loro confronto coi sovrapposti barogrammi (fig. 7) dimostra che è proprio la diastole a pressione cresciuta quella che si prolunga maggiormente.

Ora, delle conseguenze importanti emergono da tali considerazioni, ossia:

Se la diradazione esagerata dai battiti fu ottimo artificio per render possibile l'ascoltazione distinta dei toni del cuore, l'artificio valse a confermare una legge già conosciuta e che si riferisce appunto al prolungamento delle diastoli col diradarsi dei battiti (e inversamente).

L'esperienza ha anche dimostrato che siffatto prolungamento si fa a carico delle fasi, che seguono la diastole passiva, e specialmente della fase detta diastole a pressione cresciuta. La contrazione dei seni dunque si prolunga moltissimo.

Resta a questo modo provata decisamente la correlazione che passa fra circolo e respiro. Senza dubbio i seni del cuore, dalle pareti flaccide, si caricano assai più prontamente e abbondantemente quando il ritmo respiratorio non è impedito; alla carica rapida segue la scarica decisa, per il contrarsi delle loro pareti; scarica che si prolunga tanto nelle opposte condizioni.

L'esperimento non si prestava — come venne eseguito — a precisare in modo separato e distinto le influenze inspiratorie e espiratorie sul circolo sanguigno.

IX. — La semplificazione del cardiogramma.

È ormai tempo di addivenire alla più rigorosa e semplice interpretazione del cardiogramma, insistendo sulle seguenti fondamentali distinzioni:

1. *Esocardiogramma:* è — come si disse — la curva del battito cardiaco, presa per mezzo di ampolle e di tamburi bottonati compressibili dal torace

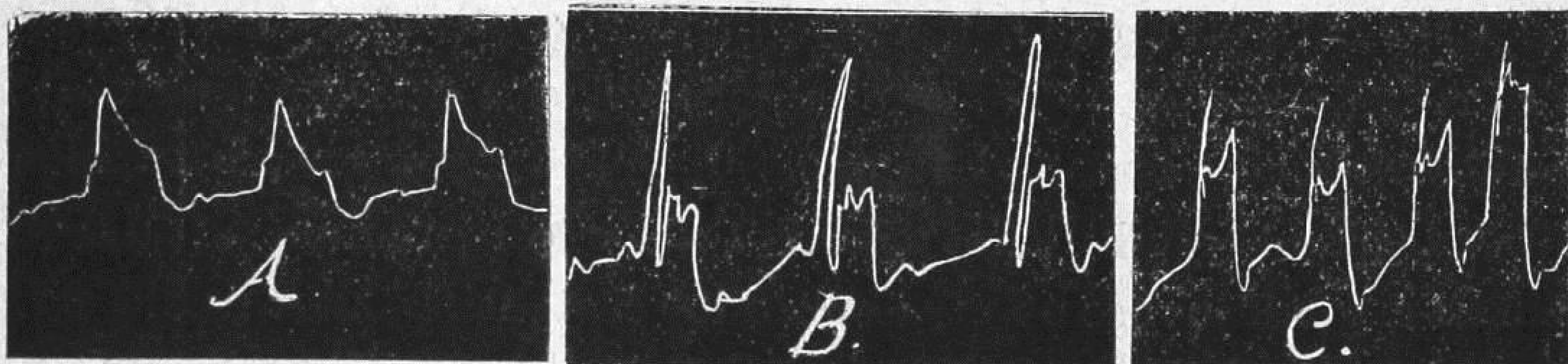


Fig. 14.

sinistro e dalla regione cutanea più adatta allo scopo, ovvero dai ventricoli, denudati o non dal pericardio. Al Marey spetta il merito primo e maggiore. Se si osserva la fig. 14 e si confrontano i cardiogrammi toracici dell'uomo (*A*) con quelli del pari toracici e ingranditi fotograficamente del cane (*B*) e gli uni e gli altri con quelli (*C*) del ventricolo sinistro del cane non denudato dal pericardio, non cade dubbio che molte oscillazioni alla base e dopo l'apice possono dare argomento a interpretazioni varie. A queste interpretazioni si collegano i nomi di Marey (20), di Landois (21), di Edgren (22), di Martius (23), di Frederiq (24) e di tanti altri.

2. *Endocardiogramma:* è la curva ventricolare (v. sinistro o destro), presa con tre-quarti a cannula pluripertugiata e ricoperta nel suo terzo inferiore da una lanternina elastica. Pensai, come già avvertii, che un'ampolla elastica — introdotta direttamente nel ventricolo, cioè senza passare prima attraverso ai vasi — potesse fornire grafiche meno complesse. Invero il tracciato della fig. 3, pag. 387, è di una grande semplicità; non presenta che piccole dentellature, una alla base e l'altra dopo l'apice di ciascun cardiogramma.

3. *Ematocardiogramma:* è il grossolano e irregolare tracciato del sangue ventricolare, ottenuto mercè l'infissione nel ventricolo sinistro o destro di un tre-quarti cannulare. Il sangue che ne sprizza viene diretto in basso sopra un foglio di carta; lo ottenne Contejean (25), molto tempo dopo che il Landois (26) aveva fornito e discusso l'ematoarteriogramma della tibiale. Non è il caso qui di ricordare il significato troppo estensivo che il Landois specialmente credette dare all'ematocardiogramma; poichè l'esperimento che ciascuno può praticare con facilità dimostra con tutta evidenza come, tanto in esso che nell'ematocardiogramma, non si rende a tutto rigore visibile che la discesa ondulata subito dopo il culmine.

Premesse queste cose, è d'uopo subito discutere seriamente le modalità più importanti che vennero notate nell'esocardiogramma; ossia, le dentellature ri-

velatrici della contrazione degli ostii venosi e dei serbatoi accessori o orecchiette, l'ondulazione basale posta in rapporto con la sistole dei seni, la grande oscillazione immediatamente dopo il vertice del cardiogramma, le due piccole e vicine sinuosità ritenute quali segni di chiusura delle valvole aortiche e polmonari, infine una lievissima elevazione sul terzo inferiore della branca discendente del cardiogramma, di dubbia interpretazione.

Orbene, nei cardiogrammi e barogrammi presi contemporaneamente, evitando il tocco rude della penna scrivente e la poca velocità del cilindro girante che ne permetterebbe solo uno scarso sviluppo, è agevole trovare i necessari elementi di giudizio per decidere quali delle modalità del cardiogramma siano trascurabili e accidentali e quali invece non trascurabili e costanti. Si ritorni alla fig. 7.

Esistono le dentellature rivelatrici delle contrazioni degli ostii venosi e delle orecchiette? Esistono, se non sempre, molto frequentemente, delle dentellature e avvengono nella diastole di riempimento; ma la curva di pressione soprastante mostra che non si possono in alcun modo porre in rapporto con la costrizione degli ostii venosi e delle orecchiette. Il sangue che precipita dai seni scuote le pareti dei ventricoli, in ispecie quelle meno resistenti del ventricolo destro.

Non manca mai, nei cardiogrammi presi con le cautele dovute, l'ondulazione dovuta alle sistole dei seni; e ciò è confermato dall'esocardiogramma e dal barogramma.

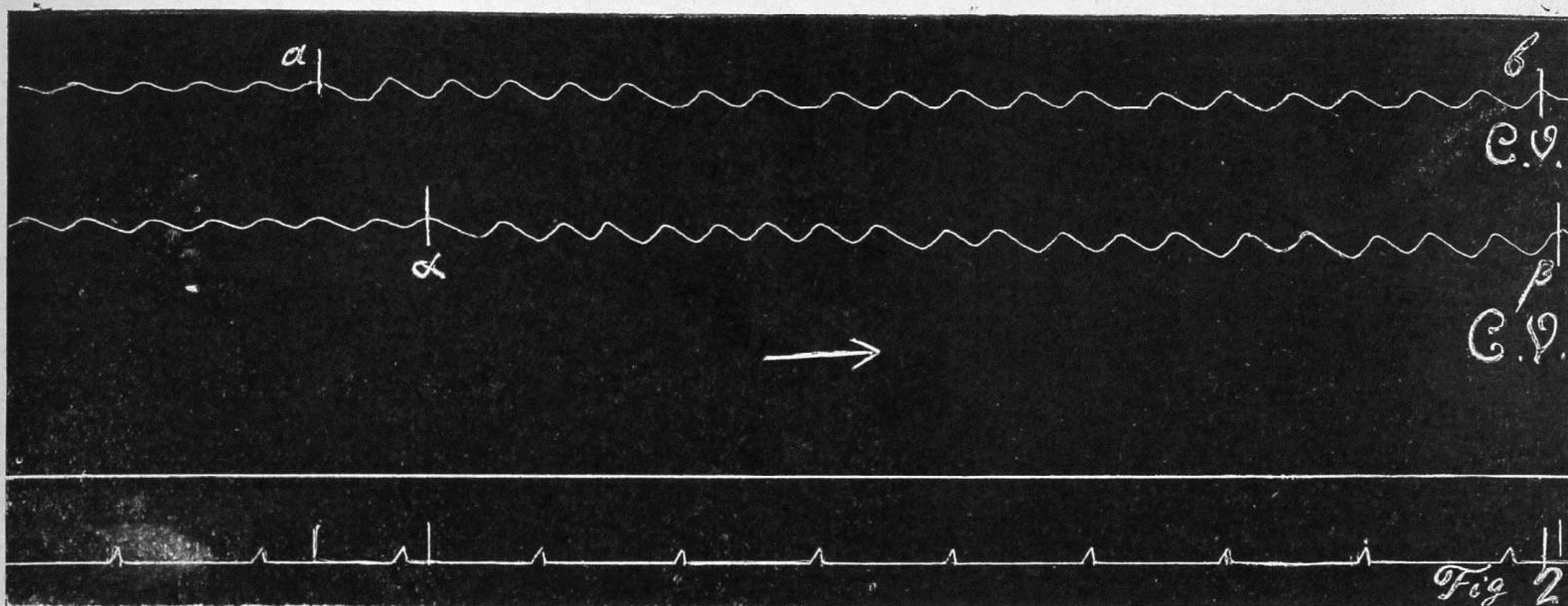
Spesso quest'ondulazione alla base o verso la base si rende pronunciatissima fondendosi con le precedenti, come accade pei battiti del cuore a ritmo accelerato (ω' nella fig. 5 della tavola).

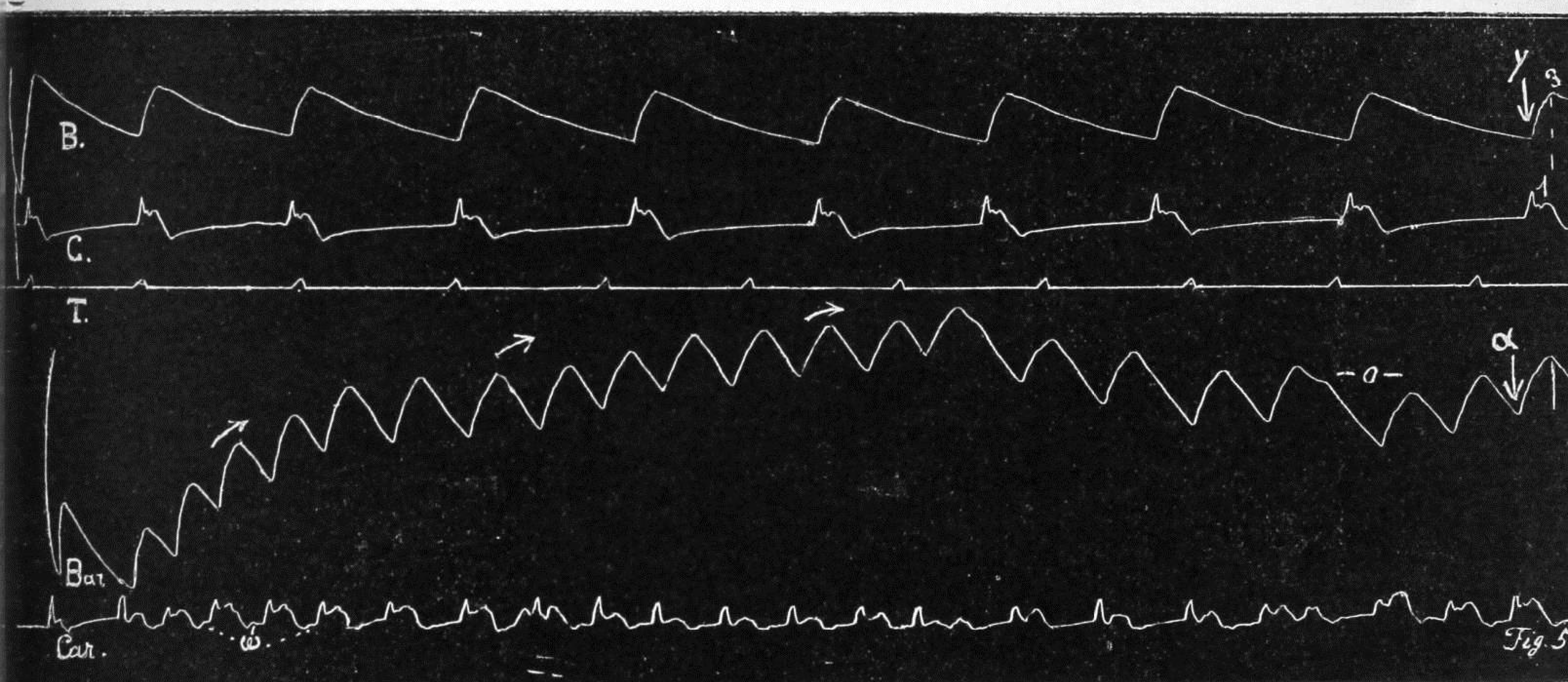
Costante e proprio inevitabile è la grande oscillazione immediatamente dopo il vertice del cardiogramma (*bc* delle figure 6 e 7), come quella dovuta allo efflusso del sangue che abbassa corrispondentemente la parete del ventricolo pur mantenendo alta la pressione.

Le due piccole e vicine sinuosità al disotto di 1, 2 (serie di cardiogrammi *C* al disopra della linea del tempo *T* nella fig. 5) non sono l'effetto della chiusura delle valvole aortiche e polmonari in tempuscoli vicinissimi, anzitutto perchè le osservazioni fatte a proposito della fig. 2 hanno dimostrato la perfetta contemporaneità funzionale dei due ventricoli; verosimilmente sono piccole onde di estinzione dell'onda di riflusso invocata per la chiusura delle valvole semilunari, o lievi e locali oscillazioni liquide per il movimento *in toto* del cuore.

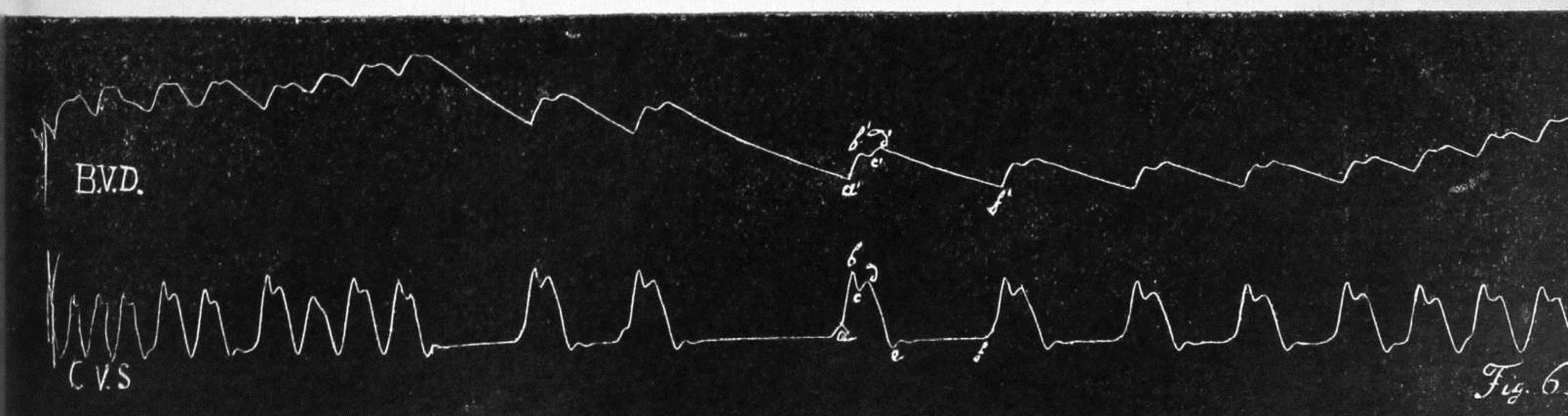
La lieve elevazione sul terzo inferiore del cardiogramma, rarissima, non merita nemmeno di venir segnalata, poichè essa avviene solo quando il cardiogramma, rendendosi *atipico* (fig. 5, *A*), imparte alla branca discendente, in ω, qualcuna delle oscillazioni caratteristiche della diastole di riempimento.

Dal Laboratorio di Fisiologia di Siena, 1° giugno 1910.

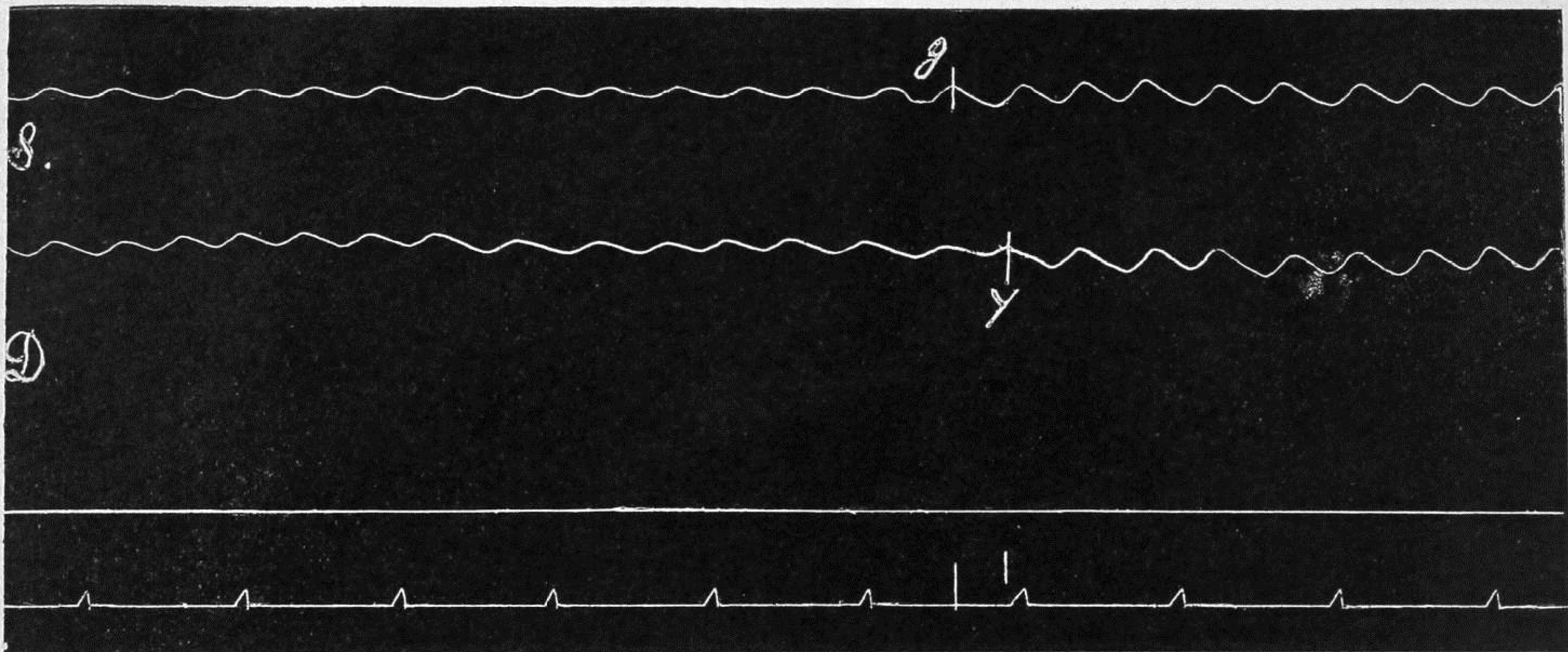


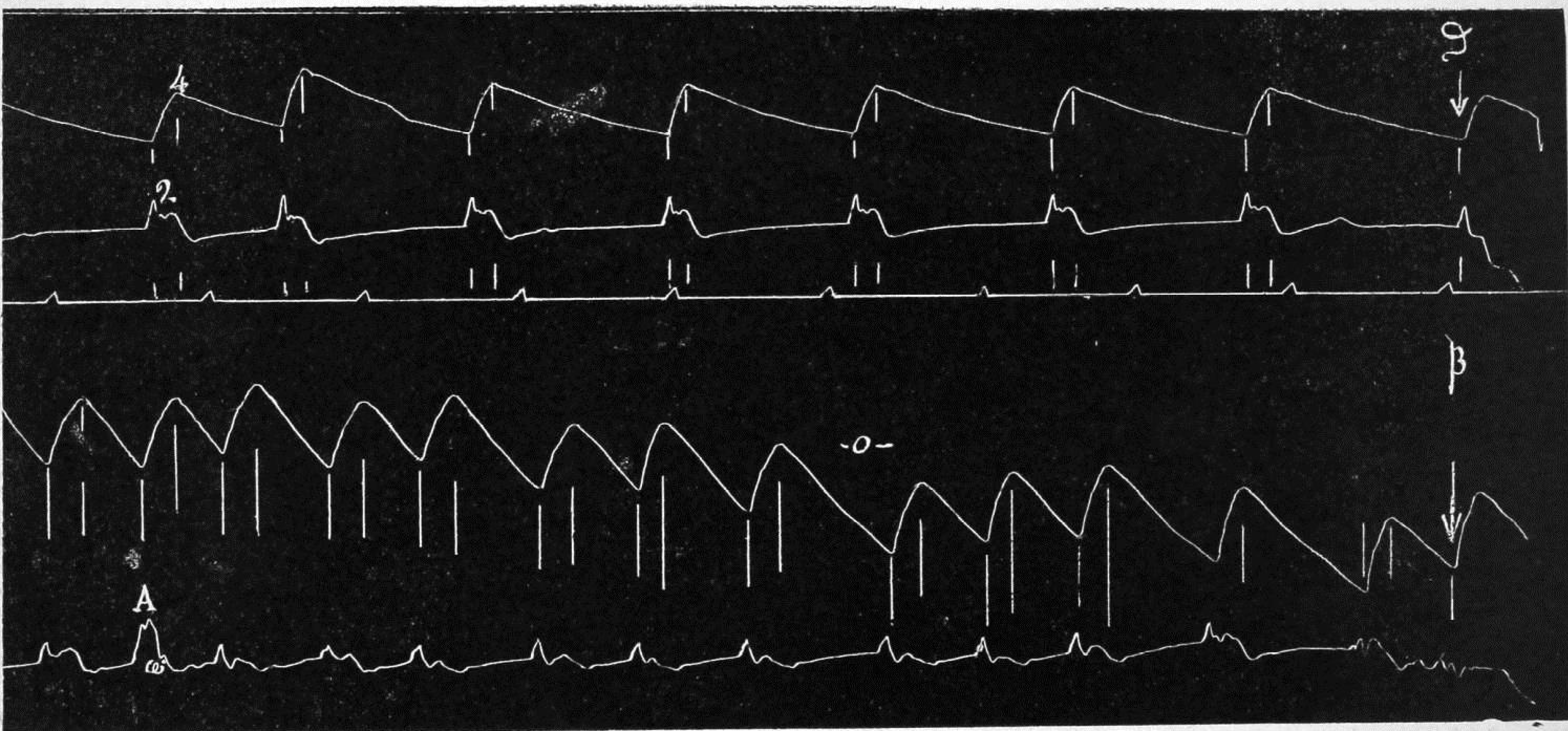


(3/5 dell'origina

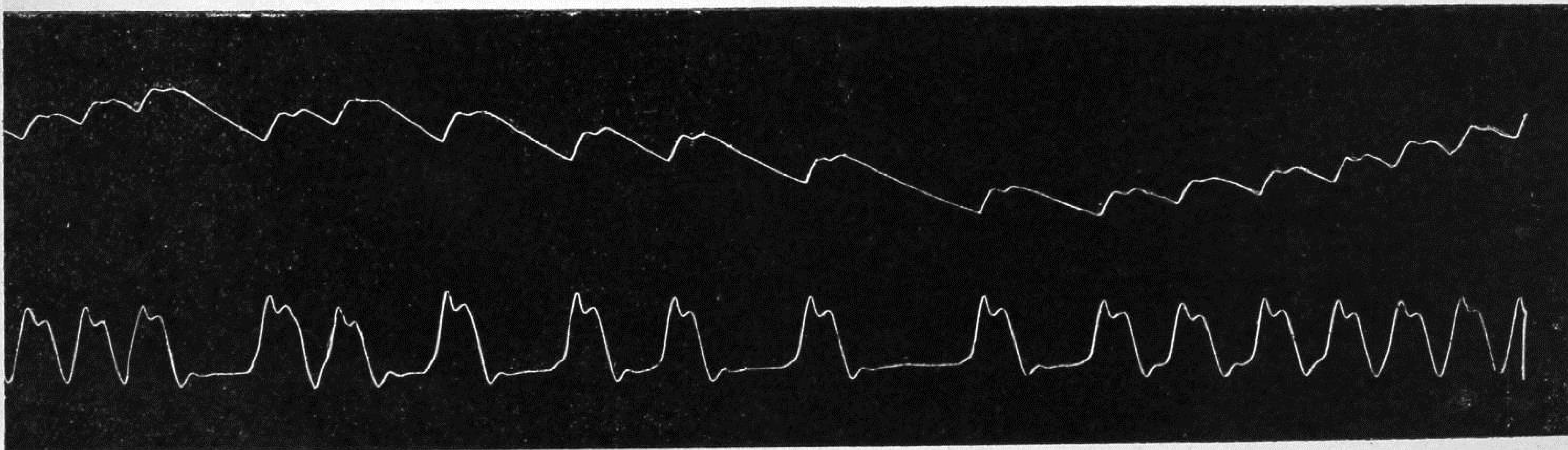


(3/5 dell'origin





le).



ale).

LETTERATURA.

1. Il Policlinico (Sezione pratica), anno VIII, 1902, fasc. 14.
2. Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XII, n. 3, 1886.
3. Journal of experimental Medicine, XI, 1894, 426.
4. Ibidem, I, 1896, 8.
5. Zeitschrift für Biologie, XXXV, 1897, 478.
6. Mém. Acad. de Méd. Paris, XXVI, 1863, 272.
7. Pflüger's Archiv, XLIX, 1891, 29.
8. Centralbl. für Physiologie, VII, 1893, 39.
9. Journal de la Physiologie de l'homme et des animaux, II, 1900, 125.
10. Il Policlinico, vol. VII, M. 1900, fasc 5.
11. Ibidem, fasc. 9.
12. Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 4. — Pflüger's Archiv, LX, 1895, 263-290.
13. Pflüger's Archiv, LVII, 1894, 617-639.
14. Il Policlinico, vol. VII. M. 1900, fasc. 9.
15. LANDOIS. *Trattato di Fisiologia*, trad. BOCCI sull'VIII ediz., I, 156. — LANDOIS-ROSEMANN, XII ediz., I, 137.
16. M. WEISS. *Traité de Physique Biologique*, I, 364.
17. Deutsches Archiv für klin. Med., LXVI.
18. Gazzetta medica italiana. Lombardia, anno 1870 (vol. XXX, serie sesta, tomo terzo), nn. 46, 7, 8.
19. *Recherches sur la vitesse du cours du sang dans les artères du cheval au moyen d'un nouvel hémodromographe*. Paris, 1867.
20. *Physiol. médic. de la circulation du sang*. Edit. Delahaye, Paris, 1863.
21. *Graphische Untersuch. über den Herzschlag*. Berlin, 1876.
22. Skand. Arch. für Physiol., I, S. 126-130.
23. Zeitschr. für Klin. Med., XV, S. 346.
24. Centralbl. für Physiol., 1891, S. 587.
25. Arch. de la Physiol norm. et pathol., 1894, pag. 821.
26. Pflüger's Archiv, IX, 1873, S. 71.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DI FIRENZE
diretta dal prof. sen. GROCCO

Studi clinici sulle alterazioni del ritmo respiratorio

(con speciale riguardo alle forme agoniche e alle nevrosiche)

CESARE FRUGONI, Aiuto e docente.

(*Continuazione, v. fasc. 8*).

Nell'ultima parte dell'osservazione, come già vedemmo, il torace avvallavasi nel medesimo tempo che l'epigastrio si sollevava sì che in luogo di sinergia de' movimenti aveasi una vera antitesi, una basculle toraco-addominale rilevabile naturalmente soltanto durante i gruppi respiratori; e chi avesse allora solo superficialmente osservata l'ammalata avrebbe forse potuto dichiarare la consociazione all'intermittenza respiratoria del respiro dissociato di Grocco pel quale, com'è noto, può a tal segno rompersi la colleganza funzionale fra i singoli segmenti respiratori che mentre alcuni gruppi, torace ad es., si trovano al massimo dell'attività inspiratoria, altri, diaframma ad es., possono trovarsi all'acme dell'espirazione, sì da resultarne nelle sue massime espressioni l'antitesi di cui fu ora parola. Eppure, non ostante

che l'evenienza di respiro periodico associato al dissociato possa per quanto eccezionalmente verificarsi, ed io stesso l' ho rilevata e ne riporto nel tracciato n. 4 della tavola un esempio dimostrativo, qui non si deve in niun modo parlare di respiro di Grocco; e ciò merita considerazione giacchè, pur riserbandomi di occuparmi più avanti dell'argomento, parmi utile dire fin d'ora di questa causa di errore che può condurre a non esatti rilievi e tanto più che non raramente interviene di osservarla da parte di chi ha consuetudine di ammalati. Se nel respiro atassocinesico infatti, può giungersi fino all'avvallamento toracico durante il sollevamento epigastrico e viceversa, ciò in nessun modo significa che di respiro di Grocco debba o possa farsi questione ogni qualvolta il fenomeno si osserva. Anzitutto deve potersi parlare per ogni segmento di *vera inspirazione* e di *vera espirazione*, non di semplici depressioni o sollevamenti che possono anche *passivamente* essere indotti, sì che è necessario che il disturbo funzionale sia genuina espressione di analogo perturbamento dei centri e non già per es. di addattamenti paralitici di taluni segmenti ad esigenze meccaniche; e per maggiore chiarezza passiamo ancora al caso concreto. Nella nostra paziente infatti esisteva paralisi toracica completa e totale, così del resto come fin dal mattino si era notata a suo carico deficiente funzione (scarsa altezza nella linea superiore del tracciato n. 1 della tavola annessa), ed il torace quindi, rilasciato ed elastico segue in conseguenza passivamente le azioni meccaniche su di esso esercitate. Ecco quindi (confronta il tracciato) perchè durante la inspirazione — a causa della aspirazione indotta da la contrazione frenica — esso si deprime per ritornare dipoi a seguito di brusca reazione di elasticità (bimba di 13 anni) alla posizione di prima di alcun po' superandola anzi per ritornare poscia al primitivo livello e o ricominciare le fasi di depressione da aspirazione o permanervi a seconda che o meno sopravviene la pausa respiratoria. E che il sollevamento corrisponda ad una vera reazione di elasticità e non — come apparentemente avrebbe potuto sembrare — ad un vero atto inspiratorio lo dimostrano i caratteri della grafica, il successivo ritorno alla posizione di riposo, evidente nell'ultimo respiro del gruppo e che cioè precede la pausa, e sopra tutto la repentinità dell'atto avverantesi come un brusco scatto sì che nelle stesse grafiche si osserva non già come una linea curva od obliqua, ma bensì verticale.

D'onde il precetto generale che *per parlare di respiro dissociato di Grocco non basta osservare l'antitesi toraco-addominale che ne è l'estrema espressione, ma che è necessario prima eliminare eventuali cause di errore, quale la coesistenza di paralisi parziali di alcuni e non di altri segmenti e assicurarci che tutti i singoli atti incoordinati siano movimenti veramente attivi e non passivamente indotti, nel qual caso altra vuol essere la clinica interpretazione.*

Un esame attento escludeva senz'altro del resto nel caso nostro l'eventualità di un respiro dissociato vero, in considerazione altresì della fissità stereotipa del sintoma e dei costanti rapporti intercorrenti fra le due grafiche e quindi fra le due funzioni, giacchè il nome stesso di atassocinetico sì felicemente coniato dal mio illustre Maestro, implica strettamente il concetto del disordine, dell'incongruenza, dell'atassia, essendo sua unica regola l'irregolarità.

Ma siccome per altro avremo agio di occuparcene più largamente in appresso sulla base di osservazioni cliniche e di grafiche documentazioni, così procediamo senz'altro nell'analisi dei casi clinici.

***

CASO III. — B... G..., di anni 33, celibe, entra in Clinica il 1° maggio 1908. *Diagnosi:* tubercolosi polmonare avanzata, meningite tubercolare. Appartiene a famiglia largamente compromessa nel senso della tubercolosi; condusse vita irregolare e scostumata, fu forte bevitore. Da 5 anni soffre di broncoalveolite specifica con emoftoe intercorrenti. Sette giorni or sono fu preso da cefalea violenta, modica febbre e vomito, fatti che poi si dileguarono subentrando confusione cefalica e delirio.

L'esame obbiettivo dà costituzione delicata, polso raro (50), modica febbre (37.5); subdelirio, lieve cefalea, guizzi nel facciale di destra e stiramenti da ambo i lati; esoftalmo, pupille miotiche, ben reagenti, uguali; segni di tubercolosi polmonare estesa e a stadio avanzato bilateralmente. Accenno al sintomo di Kernig, non iperestesia, non rigidità della nuca; la rachidocentesi dà solo poche goccie di liquido limpido.

Il paziente si aggrava rapidamente, il delirio si accentua, la febbre raggiunge i 38, e senza speciali modificazioni della sintomatologia il 5 di mattina si fa agonizzante e muore alle 12 e un quarto. All'autopsia si trova broncoalveolite tubercolare bilaterale con bronchiettasie e caverne, meningite tubercolare con noduli abbondanti ed abbondante essudato.

Il respiro che nulla aveva offerto di particolare durante il decorso, se si eccettua una certa ineguaglianza e irregolarità, si altera quando il paziente entra in agonia e solo allora le grafiche mostrano dati di qualche importanza. Notasi l'insorgenza di pause ora più ora meno lunghe e con più o meno regolare successione; in taluni periodi però, della durata anche di 15-20 minuti, l'alterna successione avviene con notevole regolarità sicchè non solo può parlarsi di vera respirazione periodica, ma bensì di alloritmia. E per vero anche la breve grafica che è riportata al n. 7 della tavola annessa ben rappresenta come le pause apnoiche separino gruppi uguali di tre respiri ciascuno, essendo ognuno di questi regolarmente espanso e di forma e costituzione quasi identica a quella degli altri respiri. Durante l'apnea, come si vede, non si hanno spiccati mutamenti nella tonicità dei muscoli respiratorî, solo con lieve tendenza a la diminuzione, e il polso non offre modificazioni della frequenza; per questo fu omesso di riportare il cardiogramma contemporaneamente eseguito, tanto più che anche sulla riga inferiore di detto tracciato (epigastrio) vedonsi e contansi distintamente gli impulsi del ventricolo destro. Quando l'alloritmia sta per scomparire notasi anzitutto qualche irregolarità, dopo di che è frequente il riscontro di un respiro che interrompe una pausa al quale segue l'altro frammento di pausa mentre il successivo gruppo allora risulta di due elementi soltanto, in tal guisa ben dimostrandosi che il respiro si altera per ciò che segue decomposizione o smembramento del gruppo respiratorio. Si osserva allora in prosieguo il successivo alternarsi di pause e di gruppi fino a che il respiro di nuovo si rende ineguale e irregolare e intercalato da pause irregolari, quale si ha nel respiro detto meningitico o di Biot, finchè con una fase di relativa regolarizzazione si fa la sospensione definitiva. La grafica n. 7 della tavola rappresenta il fenomeno sopradescritto e abbiamo creduto opportuno il riportarne il tracciato per documentare questa particolare forma di alloritmia.

CASO IV. — L... G..., di anni 65. Entra in Clinica il 14 maggio 1908, muore il 21 maggio 1908. *Diagnosi:* Lissa. Nulla di speciale nei precedenti ereditari e personali; da 20 anni ha sofferenze gastriche. Il 13 aprile subì grave morsicatura da un cane alla regione sopraccigliare sinistra; il 16 iniziò la cura Pasteur e terminò il primo periodo il 9 maggio; doveva riprendere il secondo il 19. È agitata e sofferente; chiara l'idrofobia e l'eccitazione agli stimoli aerei, indolente la cicatrice, pupille torpide, uguali. Entra in subdelirio ed è negli ultimi due giorni completamente incosciente, offrendo però notevolissima resistenza all'infezione; polso vuoto e frequente. A tratti offre vivissima *iactitatio* e scosse cloniche al braccio di destra; la rachidocentesi poche ore prima della morte dà liquido limpido con forte pressione. In pezzi di sistema nervoso raccolti nell'autopsia si ebbe il caratteristico e noto reperto del parassita specifico della rabbia (Negri).

La stessa sera dell'ammissione in Clinica, la paziente offre respiro irregolare e di tipo affatto particolare per la presenza di intercalati periodi di apnea che, regolarmente crescendo, raggiungono la durata di 15 secondi (nel tracciato n. 8 della

tavola, ad esempio, rilevasi fra l'altro una sosta la quale – come vedesi sulla linea grafica che per essere trasmessa dall'epigastrio riceve altresì gli impulsi cardiaci — corrisponde a 30 pulsazioni, il che, per una frequenza di 120 quale avevasi nel momento dell'osservazione, corrisponde a 15 secondi). Tali sospensioni del respiro però non intervengono disordinatamente nè all'improvviso, ma secondo una regola prestabilita quale risulta dall'esame altresì del tracciato n. 8 della tavola che ho creduto di riprodurre e al quale particolarmente qui mi riferisco; il respiro da una determinata frequenza si fa, con graduale progressione, vieppiù raro sì da intercedere fra l'uno e l'altro atto respiratorio non più 4 battiti epigastrici, ma successivamente 5, 8, 11, 13, 30 con regolare aumento mentre anche l'altezza delle singole escursioni respiratorie va di pari passo scemando. Si ha poi un'ultima pausa interterrotta da una respirazione profonda, con la quale rincomincia un nuovo gruppo ove pure i respiri, prima frequenti, si fan sempre più radi (3 e poi 5, 9, 10, 11, 15 impulsi cardiaci intercalari) e più piccoli con regolare ed alterna vicenda; tipo respiratorio questo che, più o meno costante, dura per più di un'ora durante la quale si continuano le trascrizioni, mantenendosi prevalentemente addominale con scarsa partecipazione toracica. Il 16 mattina il fenomeno è scomparso, e il respiro è ineguale, irregolare, non periodico nè con soste respiratorie e tale stato dura, con trascurabili varianti, fino al 18 di sera; in questi giorni però pur non riscontrandosi spontanee sospensioni respiratorie, notasi l'insorgenza di lunghi periodi di apnea successivi a viva *iactitatio* della paziente che si agita e si scuote facendo sforzi incomposti come per sollevarsi a giacere, dopo di che ricade sul piano del letto spossata ed apnoica. Dal 18-20 ricompaiono nuove soste apnoiche spontanee, ora irregolarmente distribuite, ora regolarmente succedentisi nel modo descritto, ma senza alcuna fissità sintomatica, quando essendo presenti e quando no.

Il 20 sera il respiro si fa manifestamente periodico: durante due ore continue (dalle 21-23) e cioè quanto durò il rilievo di grafiche, si alternarono lunghe pause di 20, 25 fino a 36 secondi, con gruppi respiratori. Ogni pausa è sempre maggiore di ognuno dei gruppi respiratori con i quali confina e talvolta continua ad offrire dei quasi impercettibili ritmici sollevamenti, mentre talaltra la immobilità è completa; le respirazioni poi ora offrono una graduale e lenta discesa ed ascesa riunite da un certo numero di respiri massimali sì da dare il classico tipo di Cheyne e Stokes, ora invece, pur osservandosi che i primi e gli ultimi atti respiratorî sono minori e che fra essi si trova una serie di atti profondi, la successione nell'altezza e nel carattere dispnoico non è graduale e fra i centrali alcuni possono interporsi di altezza minore pur dovendosi sempre parlare di tipo di Cheyne e Stokes. Mai si verificò — constata almeno — la dissociazione respiratoria. Il 21 la malata entra in agonia e da allora il respiro fattosi rantoloso e frequente nulla offrì più di particolare se si eccettua la presenza di qualche pausa irregolare.

Ecco quindi due altre osservazioni (meningite cerebrale tubercolare e rabbia umana) nelle quali intervenne il fenomeno del periodo respiratorio che mi basta qui di aver ricordato, riservandomi di trattarne più avanti, analizzando altresì i risultati di queste due osservazioni (vedi alla fine di questa parte I). Nell'ultimo caso inoltre anche si ebbero a notare lunghe apnee che susseguivano a quei periodi di violenta agitazione che a tratti prendevano l'ammalata, ora spontanei ed ora provocati dalla vista dei liquidi o da inani tentativi per bere e durante i quali la paziente in preda alla più viva *iactitatio* cercava sedersi sul letto mentre il corpo era scosso da violente contrazioni muscolari. L'apnea può quindi, a mio parere, interpretarsi come espressione del profondo esaurimento che a tale crisi seguiva e coinvolgente nella depressione anche i centri regolatori del respiro, chè non parmi possa qui rapportarsi l'osservata apnea ad acapnia da iperaereazione per esagerata ventilazione polmonare. È risaputo infatti, e Neander fra i primi ebbe a segnalarlo, che a seguito o di volontarie respirazioni rapide e profonde o di respirazione artificiale con ampi movimenti toraco-addominali, suole stabilirsi una più o meno lunga

pausa di apnea che, secondo la terminologia di Miescher-Rüsch, Neander definisce come « mista » e cioè ad un tempo « vera » o da deficienza di CO^2, e « spuria », da irritazione del X o da fatica. Secondo Mosso invece, che tanta parte ebbe al suo studio, essa pausa dovrebbesi alla sola acapnia, dovendosi altresì ritenere che il mutato tenore dei gas nel sangue non è il fattore immediato, ma solo il mezzo per agire sui centri la cui eccitabilità per l'acapnia si trova più o meno fortemente depressa, come risulta anche dalle osservazioni di Rosenthal, di Kroneker di Markwald, di Knoll e di Gad; di questi due ultimi infatti, Knoll dimostrò l'ineccitabilità elettrica del bulbo durante l'apnea così provocata, mentre Gad in conigli nei quali provocava periodi di apnea con la respirazione artificiale e ai quali aveva asportato lo sterno senza aprire le pleure, non osservava il ritorno del respiro se non quando il sangue dell'orecchietta sinistra era diventato notevolmente più scuro che in condizioni normali. Comunque, come causa suscitatrice dell'apnea successiva ad aumento di ventilazione polmonare, non è certo all'ossigeno che ci dobbiamo riferire, e le determinazioni di Hoppe-Seyler, Fredericq, l'hanno ben documentato, ma alla deficienza di CO^2, all'acapnia. Questa pertanto può facilmente escludersi nella nostra malata e per lo stato spastico di essi muscoli respiratori e pel grado di cianosi che durante gli attacchi assumeva, sì da non rimanerci altra interpretazione oltre quella prima emessa e cioè di esaurimento da fatica coinvolgente anche il congegno respiratorio.

***

Caso V. — G... F..., di anni 13, da Firenze, entra in Clinica il 14 febbraio 1909, muore il 20 marzo 1909. *Diagnosi:* Meningite cerebro-spinale da meningococco. Ereditarietà integra; a 5 anni soffrì due volte di polmonite. Quattro giorni or sono improvvisamente ebbe brivido intenso, febbre elevata e, durante la notte, cefalea, grido, estensione fissa della testa, viva agitazione e dopo un giorno esteso *erpes facialis*. Alla sua entrata in Clinica si riscontra febbre elevata (38.7), respiro 40, polso 120, posizione coatta per estensione del tronco con flessione delle coscie sul bacino; esiste delirio, diplopia, strabismo interno, midriasi, rigidità della nuca, respirazione irregolare, iperestesia generale dolorifica ed al freddo, dermografismo; nelle orine lieve inalbamento albuminoso con qualche cilindro granuloso. Rachidocentesi: liquido molto torbo che esce con pressione aumentata e il cui sedimento è costituito da molti polinucleari e da meningococchi; questi crescono dai vari terreni in coltura pura. Discreta leucocitosi (20,000) a tipo polinucleare (83 %); esame batteriologico del sangue negativo. Nei primi giorni lo stato si mantiene grave, la febbre elevata, il polso fra 140-150, il respiro è irregolare, variabile nella frequenza con qualche pausa intercorrente; al 12° giorno si determinano esoftalmo, edema delle palpebre e segni di endocardite mitralica. Segue ancora un certo miglioramento, ma dopo altri 10 giorni la temperatura si rialza, si ha disfagia, stato soporoso, attacco convulsivo, deviazione del capo a destra con spasmo del facciale dello stesso lato; il 20 marzo entra in agonia e rapidamente muore.

Studi sul respiro. — Il respiro si è mantenuto durante la malattia relativamente regolare, solo avendo offerto variazioni nella frequenza e intermittentemente pause irregolari con ineguaglianze nel ritmo e nel rapporto funzionale toraco-addominale ma senza tipi o ritmi spiccati, sì che anche i tracciati raccolti l'ultima notte di vita non mostrano fino alle ore 23 particolare interesse. A quest'ora il torace comincia ad essere deficiente nelle sue funzioni, i suoi respiri si fanno più radi e aumentano la loro base, e cioè la loro durata, e mostrano l'acme occupato da un largo *plateau* prodotto da un breve spasmo tonico insorgente appena raggiunto il massimo dell'ispirazione; non solo, ma nell'unità di tempo il numero dei respiri toracici risulta inferiore a quello del diaframma. Infatti, pur essendo anche all'epigastrio l'intervallo fra i vari atti del tutto irregolare, si nota che parecchie contra-

trazioni diaframmatiche non trovano la loro corrispondente toracica, onde si inizia uno stato di torpore dei muscoli intercostali e una certa dissociazione o squilibrio fra le due principali sezioni respiratorie; per altri 50 minuti intanto le condizioni si mantengono pressochè stazionarie pur aumentando le irregolarità e le pupille si fanno miotiche e rigide Poi (vedi grafica n. 5 della tavola) mentre anche il diaframma si va maggiormente disordinando, i respiri toracici si fanno più radi con notevole *plateau* inspiratorio; se ne hanno 2-3 che progressivamente diminuiscono in durata e in altezza, e finalmente dopo una breve ondulazione (vedi grafica) il torace si arresta solo manifestando una lenta discesa della linea come espressione della perduta tonicità muscolare. *E da questo punto i muscoli toracici più non dànno segno di vita* essendo assai dubbio se le due minime ondulazioni che si notano alla fine della grafica sono da interpretarsi come tentativi estremi di respiro (l'ultima coincide tuttavia con l'ultima contrazione del diaframma) o non piuttosto come oscillazioni del tono.

Il diaframma che pure era andato diminuendo nell'energia di sue contrazioni, disordinandosi nella funzione, in coincidenza con l'arrestarsi del torace ha alcune contrazioni più profonde e poco dopo un'altra (vedi il tracciato n. 5 della tavola) quasi come un estremo sforzo di supplenza funzionale, poi resta fermo per la durata di 26 rivoluzioni cardiache (la grafica a causa del notevole rimpicciolimento — essa fu ridotta ad ¼ della sua grandezza reale — ha perduti i dettagli, per quanto le contrazioni del ventricolo destro siano ancor bene avvertibili) e dopo un breve respiro di nuovo rimane per lo spazio di 52 sistoli cardiache, completamente immobile. Durante questo tempo i movimenti cardiaci che hanno ripreso un po' di vigore (vedi grafica) conservando notevole regolarità di ritmo, si vanno di nuovo esaurendo e in coincidenza si osservano, fra di loro piuttosto distanziati, gli ultimi sei respiri diaframmatici e quindi l'arresto definitivo; per poco tempo ancora sono avvertibili sulla grafica minime ondulazioni dovute a piccoli sussulti fibrillari muscolari e ad uno stato di instabilità miocardica più che a vere contrazioni ventricolari, poi subentra la immobilità eterna.

Caso VI. — P... G..., di anni 12, da Lastra a Signa, entra in Clinica il 20 novembre 1908, muore il 3 dicembre 1908. *Diagnosi*: meningite tubercolare con tubercolosi ghiandolare e lieve disseminazione migliarica. Nulla nei precedenti ereditari e personali, lieve stato di malessere generale da circa un mese. Da 10 giorni cefalea, eccitazione; intermittentemente delirio, febbre modica remittente, non vertigini, nè vomito, nè senso di rigidità alla nuca, nè fatti convulsivi. Si trova alquanto deperito, di costituzione sottile, subdelirante; insorgono gradatamente esoftalmo, blefaroptosi, paresi dei due retti esterni, midriasi, anisocoria, deficienza del VII di destra, dolentìa del V p. dai due lati, ipofonesi retrosternale, segno di Kernig, iperestesia generale, febbre, con polso frequente ed oscillante. Negli ultimi giorni insorge stato soporoso e non offre speciale sintomatologia. All'autopsia: meningite tubercolare basilare con noduli anche alla volta, caseosi di alcune ghiandole peribronchiali con pochi noduli migliarici recenti ai visceri, fatti tubercolari di antica data al polmone.

Studi sul respiro. — Durante il 29 e il 30 il respiro è affatto irregolare ed ineguale, più o meno alto con respirazioni più o meno ravvicinate, predominando ora il diaframma ed ora il torace; le grafiche non rivestono impronte speciali e sono assai irregolari anche perchè il paziente si lamenta continuamente. Nel pomeriggio del 30 e durante tutto il primo dicembre il respiro è quasi esclusivamente diaframmatico ed è periodico, rappresentato da lunghe pause intercalate da gruppi di 12-15 atti elementari di circa 35 m.″ di durata durante i quali non si hanno, come nel classico Cheyne e Stokes, respiri gradatamente ascendenti e degradanti. poichè i singoli atti hanno altezze diverse, i primi essendo generalmente anche i più elevati; durante le pause, lunghe talora fino a 48 m.″, nulla si rileva a carico delle pupille che rimangono rigide e midriatiche, nè a carico del polso che, sia alla palpazione che alla trascrizione grafica non mostra modificazioni nè di forza, nè di ritmo. Durante buona parte della giornata si ha anche uno speciale lamento, rappresentato da un particolare gemito continuato, simile ad un miagolìo, esso pure periodico giacchè — come agevolmente si comprende — del tutto assente durante la pausa respiratoria. Di esso lamento periodico possono anzi distinguersi due tipi a seconda dei diversi rapporti con le fasi respiratorie, giacchè mentre talora inizia

coi primi respiri del gruppo, tal'altra invece è in notevole ritardo e solo comincia a metà o più in là; in tal caso si ha allora questa successione, pausa, gruppo di atti espiratori, alla metà dei quali incomincia il lamento che cessa col sopravvenire della pausa apnoica successiva: vedremo dipoi l'eventuale diverso valore di questi due tipi che ho distinto col nome di lamento periodico coincidente e di lamento periodico a fase ritardante.

Durante il giorno 2 i gruppi toracici funzionano scarsamente e la respirazione diaframmatica, assai valida, è sensibilmente regolare con poche disuguaglianze nell'altezza e oscillazioni nel tono, come può vedersi del resto assai chiaramente nella prima e nell'ultima parte della grafica n. 3 della tavola presa all'epigastrio. Se in questo momento manca però ogni periodo spontaneo, è nondimeno possibile di provocare la insorgenza di un tipo di respirazione periodica: mi basta infatti tappare il naso del paziente (che respira a bocca chiusa) in guisa da obbligarlo a respirare per la bocca e da provocargli così un disagio respiratorio, perchè dopo dopo un certo numero variabile di respiri più alti e irregolari, insorga una respirazione chiaramente periodica per l'alterno succedersi di gruppi caratterizzati da una serie gradualmente crescente e decrescente di respirazioni e che dura tanto quanto si dura nella manovra ostacolante il respiro; fatto questo che riprodussi a titolo di controllo ripetute volte e sempre con identico risultato, e del quale dò una grafica con due saggi successivi nel tracciato n. 3 della tavola annessa e che permette di concludere per la possibilità, in determinate circostanze, di provocare una respirazione periodica solo col cagionare un disagio respiratorio. La mattina del 3 si ha chiaro respiro dissociato di Grocco dalle 7.30-7.45 secondo la più tipica espressione e secondo una continua e atassica successione negli incoordinati rapporti toraco-addominali con compartecipazione pure disordinata dei muscoli ausiliari del respiro e delle pinne nasali. Intanto che si apprestano gli strumenti per ritrarre il fenomeno, questo scompare e subentra di nuovo un tipo prettamente periodico come il primo ricordato. Osservando però attentamente il malato è possibile scorgere il ritorno più o meno chiaro di dissociazione respiratoria associata al respiro periodico e più precisamente di dissociazione atasso-cinesica nei respiri dei gruppi separati dalla pausa apnoica; e sorvegliando allora i movimenti delle penne, mutando tosto la velocità del cilindro (dandone cioè una maggiore) al primo segno di incoordinazione toraco-addominale, mi fu possibile obbiettivare il sintomo, del quale riproduco un tracciato nella grafica n. 4 della tavola annessa. In essa non solo vedesi il tipo a periodi con pause intercalari, ma già alla fine del II gruppo, benchè a piccola velocità, anche si riconosce l'inizio della dissociazione che chiara appare nei due gruppi a forte velocità ove all'aritmia ed al disordine della grafica inferiore si unisce la incongruenza nei rapporti della riga superiore corrispondente all'azione toracica, talchè spesso esiste antitesi toraco-addominale (in molti punti dell'ultimo gruppo all'acme dell'inspirazione diaframmatica corrisponde il massimo dell'espirazione toracica e viceversa), talchè contrazioni di un gruppo non trovano riscontro nell'altro (fine del I gruppo a maggior velocità ove ancora si dànno movimenti toracici scompagnati da contrazioni diaframmatiche), talchè in fine in tutto il complesso, fermo restando il periodo, si legge l'atassia e la dissociazione.

Verso le 10 pertanto subentra paralisi toracica respiratoria, scompare il tipo di respiro intermittente e (così, come abbiamo detto, non di rado intervenire coll'appressarsi della morte) i movimenti relativamente si regolarizzano. Alle 14 il paziente rantola agonizzante e il respiro è affatto irregolare come mostra la parte prima del tracciato n. 6 della tavola. E subentra (accompagnata dapprima da un transitorio notevole aumento del tono muscolare espresso dall'ascesa *in toto* della grafica), un'alternativa di pause e di spasmodiche contrazioni del diaframma ora isolate ora in numero di 2-3; nel punto compreso e contrassegnato da le due croci si eseguono 8 atti di respirazione artificiale, dopo dei quali si ha una nuova pausa, due ultime contrazioni spastiche, ravvicinate e, infine, la pausa definitiva.

Di queste due ultime osservazioni la prima non assume quindi speciale interesse che in un periodo tutt'affatto tardivo e premortale, giacchè alla lunga resistenza di tutto l'organismo si è fino a quel momento accompagnata una relativa indifferenza anche dei centri respiratori; onde presenti e frequenti lievi anomalie

respiratorie quali irregolarità, ineguaglianze e piccole pause e quali d'altra parte costantemente può dirsi si osservano in ogni processo di flogosi meningea, non fu dato tuttavia di riscontrare le manifestazioni proprie di una profondamente perturbata funzione È solo un'ora prima della morte che comincia uno stato di sopore dei centri toracici; dei centri, non dei muscoli giacchè più che una modificata energia delle singole contrazioni si nota uno speciale tipo e ritmo di esse. I respiri toracici si fanno invero più rari dei diaframmatici e non già solo perchè intermittentemente qualche sollevamento epigastrico non trovi la sua eco toracica, ma piuttosto perchè ognuna delle due curve possiede e segue un ritmo suo proprio, irregolare pertanto nell'un caso e nell'altro sì che neppur più si ha corrispondenza di energia fra i movimenti toracici e diaframmatici; d'onde uno stato di funzionale dissociazione. Ogni respiro toracico ha durata molto maggiore ed un largo *plateau* presumibilmente dovuto a permanenza dei muscoli stessi in posizione inspiratoria per più o meno breve spasmo tonico insorgente all'acme dell'inspirazione; e secondo questo tipo i centri toracici respiratorî muoiono per primi, mentre il diaframma in coincidenza (vedi circa a metà della grafica n. 5 della tavola) aumenta la profondità delle sue respirazioni come per tentativi di supplenza funzionale, quasi come se parte dell'energia organica che più non suscita risposta ne' centri del torace, incapaci ormai a reagire di fronte a stimoli di qualunque natura e intensità, si scaricasse tutta sui centri ancora, ma per poco, capaci di funzionare. Del resto anche da parte del diaframma seguono poche contrazioni ineguali e irregolari nella forma e nel tempo separate da lunghe pause (fino a 52 pulsazioni) sì che neppure è possibile dire con esattezza se si tratti di veri atti respiratori compiuti dai muscoli per stimolo nervoso o non piuttosto di contrazioni *ex se* de' muscoli respiratorî stessi, indipendentemente da ogni ordine proveniente dai centri, analoghe a quelle che un muscolo, appena staccato dall'animale vivente, può presentare. È il cuore infine che per ultimo muore, ancora per un po' continuandosi, anche a contrazioni vere finite, delle ondulazioni e instabilità miocardiche quali sopravvivono per un certo tempo anche nel cuore staccato dall'animale vivente.

L'ultima osservazione (caso VI, meningite tubercolare) è assai più complessa ed in essa il respiro — pur essendo nettamente periodico per pause lunghe fino a 48 m.'', maggiori per durata ai gruppi di 12-15 respiri e della durata di 35 m. all'incirca — non offriva però la classica ascesa e discesa dello Cheyne e Stokes. Questo del resto nella sua tipica forma è meno frequente di quanto si scrive e sopra tutto in simili forme, giacchè in base ai numerosi casi da me osservati e studiati ho potuto notare che mentre il tipo suole essere più classico nelle forme di Cheyne e Stokes da grave intossicazione come nel coma diabetico od uremico, nell'asistolia grave, nell'asfissia o in casi, ad es., di emorragia cerebrale, ha piuttosto invece tendenza all'atipicità in genere nelle forme di meningite, specie se a svolgimento non rapidissimo, ma piuttosto protratto. E allora non è rara a notarsi come qui l'evenienza che maggiori siano i respiri che immediatamente seguono l'apnea. Non ostante poi la lunghezza delle pause e quindi le condizioni a tal proposito assai favorevoli, non notai corrispondenti alterazioni del ritmo cardiaco quali invece talora si dànno e a proposito delle quali anche recentemente il prof. Dagnini, a proposito di un caso, ha esercitato la sua critica acuta. Non mi soffermo ora per-

tanto sull'interessante questione di eventuali rapporti e più o meno strette colleganze funzionali fra polso e respiro giacchè dovrò occuparmene nella parte seconda a proposito di una forma da me osservata (vedi grafica n. 11) di perfetta coincidenza fra polso e respiro.

Se, come in questo caso pertanto, il gruppo accompagnasi a lamento in tal modo del pari periodico, giacchè evidentemente esso cessa durante l'apnea per essere apprezzabile soltanto durante il periodo respiratorio, il suo momento di comparsa può avere un certo significato, sempre che si tratti realmente di un vero lamento, di un gemito quale espressione di sofferenza, di reazione per quanto torpida dell'organismo al dolore, non di un semplice rumore per ingombro delle vie aeree o per paresi del velo mobile o di un rantolo com'è frequente a riscontrarsi in agonizzanti. Quando invece si tratti di vero lamento, esso sta ad esprimerci talora il momento nel quale riappare la perduta sensibilità come ho potuto rilevare in 3 osservazioni che ebbi la fortuna di poter fare e una delle quali è la citata. Comparativamente studiando il modo di comportarsi della sensibilità e della reattività dolorifica degli ammalati in confronto con l'insorgenza del gemito, ho potuto notare che in genere esiste fra i due fenomeni coincidenza e parallelismo, potendosi pertanto distinguersi due tipi di *lamento periodico* che chiamerei volentieri « a tipo coincidente » il primo, « a tipo ritardante » il secondo. In quello il respiro insorge non appena cessata la pausa coincidendo con i primi respiri del gruppo, mentre in questo non fa comparsa che a gruppo respiratorio iniziato ed avanzato, talora anche verso la metà o più in là, così come Eicchorst del resto ha notato ammalati che si addormentano durante la pausa per non svegliarsi che o al principio dei nuovi movimenti respiratori o — assai spesso — quando questi hanno raggiunto il massimo loro, il che è tanto più assimilabile qualora si considerino i reperti da me ottenuti analizzando la sensibilità dei miei ammalati. Orbene: *mentre nei casi di lamento a tipo coincidente, durante l'apnea o non si dà insensibilità e il sensorio si mantiene più o meno integro, o se insensibilità esiste essa scompare con l'iniziarsi del gruppo e del gemito; nella forma a tipo ritardante invece è costante durante l'apnea la mancanza di ogni reazione agli stimoli vari (punture di spillo, ecc.) ed essa non cessa col finire della pausa ma invade parte più o meno considerevole del gruppo non facendo la sensibilità comparsa che coll'iniziarsi del gemito*, il quale appunto riapparendo, tradisce in tal modo la sofferenza dell'ammalato. Il lamento quindi in tali casi può essere espressione dello stato della sensibilità dell'ammalato, e fino ad un certo punto allora ragguagliarci sulla maggiore o minore entità della compromissione morbosa dei centri respiratorî da un lato, del sensorio dall'altro. So bene che non è agevole stabilire gradazioni di gravità prognostica allorquando le condizioni solitamente già son tanto gravi, nè io penso di farlo, ma d'altra parte da dette mie osservazioni *il gemito periodico tipo ritardante sembra risultare di più grave significato del lamento a tipo coincidente anche perchè — oltre a quanto fu detto pel comportarsi della sensibilità generale — quello generalmente segue a questo* come è risultato appunto nella storia clinica esposta.

Ma due altre interessantissime osservazioni il caso ci ha permesse nei rapporti del periodo e cioè da una parte la possibilità di provocare in via meccanica il respiro periodico in momenti nei quali è spontaneamente assente, e dall'altra l'intreccio e la consociazione del respiro periodico col dissociato.

Il principio e la fine della grafica n. 3 della tavola annessa, mostrano quale fosse il tipo di respirazione del bambino P... G..., nel pomeriggio del 2, respiro un po' ineguale con qualche oscillazione nel tono muscolare — sollevamenti della linea inferiore del tracciato — ma senza tendenza al periodo. Basta però che al paziente il quale respira pel naso a bocca chiusa si tappino le narici, perchè insorga dapprima qualche più profondo respiro come di difesa, durante il quale apre necessariamente la bocca, e perchè dipoi — continuando a respirare per via orale — il respiro assuma gradatamente tipo periodico per successivi gruppi ravvicinati, non intercalati da pause e costituiti da un graduale crescendo e decrescendo dei singoli atti con respiri massimali nel centro. È noto da tempo come in taluni ammalati si possa con mezzi chimici e cioè con sostanze a riconosciuta azione depressiva sui centri bulbari respiratori, per es., con iniezione di morfina (Frantzel, Merkel, Filatow, Bull, Curlo, Murri) o esagerare un respiro di Cheyne-Stokes già esistente e poco accentuato o anche provocare l'insorgenza di un respiro periodico in ammalati che prima non lo presentavano, ma nei quali sono a presumersi poco attivi gli scambi nutritizi e poco vigili o depresse le funzioni dei centri (meningitici, comatosi, intossicati, asistolici), allo stesso modo con il quale il fenomeno può essere generalmente attenuato dagli eccitanti, per es., da la stricnina; ma che io mi sappia (ad eccezione di un cenno che si legge nella relazione di un'esperienza di Aert citata da Deguy) non era ancor stato notato il fenomeno da me messo in rilievo e rappresentato nella grafica n. 3 della tavola aggiunta. Esso pertanto vi corrisponde giacchè è troppo evidente che creando in via meccanica un disagio respiratorio, si viene poi sempre ad influire ed a modificare più o meno direttamente la costituzione, il tenore in gas e quindi le proprietà del sangue che irrora il bulbo, in tal guisa inducendo — ma in più semplice modo — analoghe modificazioni nel ricambio, irrorazione, automatismo e reflettività dei centri. E poichè — oltre alle ricerche di controllo — analoghe osservazioni potei fare in altri casi, parmi di poter concludere che *in talune speciali circostanze di perturbata funzione dei centri respiratori, è possibile di provocare l'insorgenza di respiro periodico anche con mezzi puramente meccanici, creando un disagio respiratorio, per es., chiudendo le narici, e che se con l'indicata manovra riusciremo a produrre il ritmo a periodi, avremo motivo e ragione per dichiarare i centri respiratori del soggetto in esame come « in latenza di periodicità respiratoria » e per indurre quindi un non indifferente sconcerto nelle loro condizioni dinamo-funzionali.* E nei miei casi per vero sempre poi ebbi in seguito ad osservare, a più o meno precoce insorgenza, la comparsa di spontanea respirazione intermittente.

***

L'altro fatto maggiormente degno di considerazione risulta dalla *combinazione e sovrapposizione al ritmo periodico della dissociazione respiratoria*, giacchè dopo una fase di un quarto d'ora all'incirca di respiro atassocinesico di Grocco a classica forma, di nuovo subentrò respiro periodico a pause intercorrenti ma nel quale persistette — ed è ciò che assume una speciale importanza — dissociazione funzionale dei respiri costituenti il gruppo, come bene dimostra la grafica n. 4 della tavola aggiunta. In essa infatti si vede non solo il tipo a periodi con pause intercalari, ma — come fu detto — la più evidente dissociazione, onde all'aritmia ed al disordine della

grafica inferiore si unisce l'incongruenza nei rapporti della linea superiore corrispondente all'azione toracica, onde spesso esiste antitesi toraco-addominale come specie nell'ultimo gruppo è ben rilevabile, onde contrazioni di un segmento non trovano riscontro nell'altro, onde infine in tutto il complesso, fermo restando il periodo, si legge l'atassia e la dissociazione. È la prima volta, che io mi sappia almeno, che il fenomeno viene osservato e quindi graficamente documentato, sì che mi è sembrato valesse la pena di farne parola, tanto più che esso mi dà occasione di ritornare un po' sul respiro che prende il nome dal mio Maestro, il che faccio senza indugio chè non mi pare il caso di commentare a lungo i fenomeni finali offerti dall'ammalato. Anche qui infatti verificasi quanto da questa triste e ormai lunga serie di agonizzanti abbiamo appreso intervenire con una certa frequenza e cioè che *con l'appressarsi della morte il respiro subisce in genere una relativa regolarizzazione facendosi più uniforme, non di rado più profondo*; *suole in seguito subentrare la paralisi toracica mentre le ultime contrazioni diaframmatiche (vedi le grafiche annesse) sono irregolari, più o meno distanziate anche di un minuto e più, ora con persistente o transitoria fase di ipertono, ora a carattere spastico e sussultorio accompagnate in qualche raro caso da sbadiglio o da singhiozzo* (o eccezionalmente da starnuto).

Il perchè dei due principali segmenti respiratori cessi solitamente dapprima il torace e solo per ultimo il diaframma è difficile stabilire con sicurezza; può darsi però che a ciò contribuisca non solo la maggior importanza funzionale di questo su quelli, ma forse e più ancora la speciale disposizione delle sue cellule d'origine riunite in un nucleo unico all'altezza del III, IV segmento all'incirca, anzi che sparse per tutta l'altezza del midollo dorsale.

Nel riguardo dei centri spinali è risaputo come Mosso abbia dimostrato in specialissime condizioni sperimentali, una automaticità loro propria e per la quale, anche dopo completamente separate dal bulbo, le cellule midollari da sole potrebbero ristabilire il respiro con ritmiche fasi di riposo e di attività sì da dimostrarsi capaci di una funzione e di un automatismo analoghi se non identici ed eventualmente supplementari di quelli dei centri bulbari, come era stato ammesso del resto da Langerdorff, Wertheimer, Rokitansky, ecc. Se tale constatazione, sperimentalmente esatta, possa però in qualche modo aiutarci ad interpretare fenomèni fisiopatologici, io dubito assai giacchè la clinica — a mia conoscenza almeno — non offre esempi che ci dimostrino nell'uomo tale eventualità, nonostante si diano casi talora nei quali si realizzano condizioni migliori di qualunque dispositivo sperimentale. Voglio alludere qui alle interruzioni midollari (1) che si verificano subito al disotto del centro frenico per processi patologici o per fattori traumatici, ma nei quali stabilitasi la paralisi toracica respiratoria non si ha alcun tentativo o guizzo di funzione che giustifichi l'ammissione clinica di tale automaticità latente anche nelle cellule midollari dei muscoli respiratori dell'uomo; sì che in patologia umana dobbiamo limitarci per ora a considerarle come le esecutrici immediate e cieche di stimoli superiori di provenienza bulbare.

(1) Un esempio ne vidi assai chiaro anche quest'anno in certo G... D... R... ricoverato in Clinica nostra perchè affetto da morbo di Pott cervicale; in esso 14 giorni prima della morte improvvisamente si stabilirono paraplegia, turbe sfinteriche, anestesia nei due terzi inferiori del tronco e paralisi completa dei muscoli toracici solo funzionando il diaframma e fino alla morte i muscoli toracici si mantennero completamente paralizzati.

***

Sul respiro dissociato sarò pertanto breve giacchè già in precedenti memorie alle quali rimando me ne sono occupato riferendo la descrizione che il mio Maestro ha dato del fenomeno, caratterizzato da « una più o meno accentuata dissociazione della contrazione del diaframma e dei muscoli intercostali e fino a tal punto che mentre per l'un muscolo è già in atto la fase espiratoria, per gli altri si è all'inizio della inspiratoria o viceversa, potendo estendersi l'incoordinazione ai muscoli ausiliari del respiro » e il quale « ora appare fugacemente ora è piuttosto duraturo, quando solo in talune respirazioni e quando in tutte o quasi tutte, ora uguale ed ora disuguale ». E nei miei citati lavori già ho riassunte le attuali cognizioni fisiologiche che ci autorizzano ad ammettere l'esistenza di centri *cerebrali* (supplementari), *spinali* (i quali ricevono, eseguendoli, gli ordini che sotto forma di stimoli ritmici ed alterni vengono dal bulbo) e *bulbari* ai quali ultimi va riconosciuta la dignità fisiologica maggiore, nonchè ad ammettere per ogni gruppo di essi dei centri inspiratori ed espiratori e secondo alcuni anche di un centro inibitore del respiro e, per quasi unanime consenso anche l'esistenza di centri multipli e distinti regolanti la tonicità muscolare delle varie sezioni respiratorie, nonchè ancora di singoli centri pei diversi segmenti e almeno separatamente per la faccia, torace, diaframma e muscoli addominali, ma fors'anche in numero maggiore. Ed ivi ho esposta tutta una lunga serie di fatti fisiologici e clinici che stanno a comprovarci non solo la molteplicità di essi centri, ma anche il loro diverso modo di reagire di fronte ai più svariati fattori, fisiologici, sperimentali o morbosi.

Fra le molte cose da me riferite, ricorderò qui le maggiormente importanti, e cioè:

1° che provocando mediante l'acapnia una depressione profonda dei centri respiratori bulbari si ha un periodo di silenzio respiratorio dopo del quale entra prima in funzione il torace mentre la respirazione addominale non incomincia che più tardi;

2° che nell'asfissia i centri dei muscoli addominali sono più difficilmente eccitabili e più prontamente esauribili di quelli toracici e diaframmatici;

3° che facendo ad un animale respirare un'atmosfera contenente CO^2, si può indurre un tetano inspiratorio toracico mentre il diaframma si mantiene nella sua posizione e rinforza molto i movimenti;

4° che a seguito di abbondante somministrazione endovenosa di cloralio si arrestano completamente ora il torace ed ora il diaframma e che questi riprendono poi le loro funzioni mostrandosi indipendenti anche per il tempo con cui ha principio ogni singola inspirazione;

5° che in un caso di respirazione periodica da cloralio, Mosso osservò che i singoli gruppi erano più numerosi pel torace e meno per l'addome;

6° che furono osservati casi di respiro periodico nei quali i periodi apparivano solo nel diaframma e non nel torace;

7° che furono osservati accessi parziali di « epilessia respiratoria » con notevole asincronismo di azione fra muscoli toracici e diaframma sino al punto che ad una fase di tetano toracico inspiratorio corrispondeva una di paresi o paralisi diaframmatica;

8° che nel sonno Mosso ha talora notato l'insorgere di interferenze alteranti il parallelismo toraco-diaframmatico;

9° che può esistere altresì dissociazione di funzione fra i due lati, talchè in alcuni emiplegici (Boeri e Simonelli) fu dato di osservare un'aritmia respiratoria

dal lato leso, integro permanendo il ritmo dalla parte sana e che in altri casi anche la fase respiratoria invece di incominciare insieme anticipa ora da un lato, ora dall'altro sì che l'una parte si impegna in fase inspiratoria prima dell'altra, ecc.

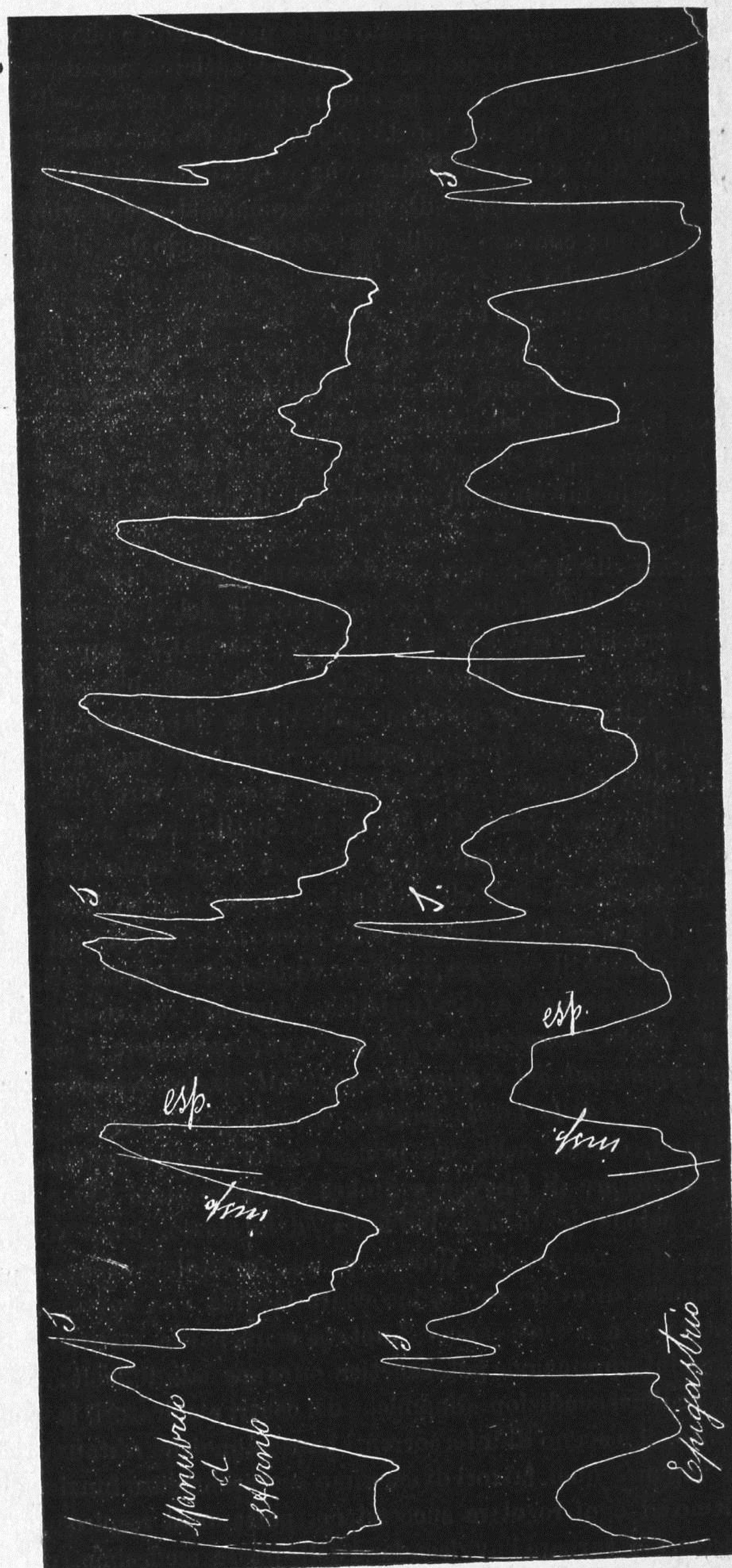
Ed ebbi la fortuna di portare fin da allora qualche personale contributo:

A) Potei così dimostrare anzitutto che respiro dissociato può insorgere e chiaramente estrinsecarsi nel corso di una cloronarcosi operatoria, nel qual caso costituisce oltre che una conferma delle asserzioni dottrinali del mio Maestro nei rapporti patogenetici, anche un prezioso segno, che ragguagliandoci sopra un profondo risentimento bulbare alla intossicazione cloroformica (del quale appunto la turba respiratoria è diretta espressione) può indurci in opportuni provvedimenti; ed infatti nel caso da me riferito alla dissociazione seguì sospensione respiratoria che per poco non travolse la vita dell'ammalata.

B) Ebbi la ventura, il che non era stato fatto ancora, di raccogliere graficamente il fenomeno e in tal guisa di obbiettivare il sintoma, pubblicando tracciati assai dimostrativi.

C) Potei infine rilevare e pure graficamente documentare il suo intreccio e la sua connessione con altra turba di origine centrale del ritmo respiratorio da me descritta in un meningitico e del pari raccolta su tracciati, rappresentata da uno spasmo clonico alloritmico del diaframma, nel quale caso più volte si assistè al graduale passaggio dalla speciale alloritmia all'aritmia dapprima, al respiro atassocinesico dipoi, del quale credo qui opportuno di riportare un tracciato oltremodo classico e dimostrativo (grafica n. 5). Eccezione fatta per vero di rari colpi di singhiozzo segnati sulla grafica con *S* e durante i quali torace e addome sollevansi sincronicamente, si osserva che ogni curva procede disordinatamente e individualmente, sempre slegata, spesso anzi nell'antitesi la più spiccata con l'altra sì che — come a mezzo tracciato si vede — si registrano nello stesso istante due attitudini completamente opposte, in tutto il tipo respiratorio verificandosi quella atipia, asinergia e atassocinesia che sono proprie e caratteristiche appunto del respiro di Grocco.

E a questi un nuovo documento grafico posso ora aggiungere e cioè — come vedemmo — *la sovrapposizione del respiro dissociato al respiro periodico quale evidente resulta dalla grafica n. 4 della tavola annessa*, e quale poche pagine avanti abbiamo descritto. Già il prof. Grocco nella sua prima memoria aveva affermato: « il fenomeno può unirsi al respiro di Cheyne e Stokes, ad alterazioni del polso e ad altri segni di turbata funzione dei centri bulbari » ed io stesso, come dissi, ho riprodotto l'alternativa fra respiro di Grocco e un particolare spasmo clonico alloritmico del diaframma di evidente origine centrale; ma una sovrapposizione come quella rappresentata non è stata ancora notata e mi parve meritasse una speciale menzione. Nè la sua interpretazione patogenetica offre speciali difficoltà: è a presumersi infatti che per le peculiari condizioni dinamiche dei centri respiratori, la tendenza al periodo, l'esaurimento, il bisogno di intercorrenti pause apnoiche restauratrici sia tale e sì profondo che neppure quei fattori di massimo perturbamento funzionale che, sconvolgendo ogni ritmo ed ogni regolare successione, portano al respiro atasso-cinesico, neppure essi riescano a turbare l'avvicendarsi delle pause medesime, pur esercitando netta la loro influenza perturbatrice sulle respirazioni costituenti i gruppi e che svolgonsi allora secondo la massima asinergia, incongruenza e incoordinazione.



Grafica n. 5.

Nei riguardi del meccanismo patogenetico io non posso che ripetere anzi tutto quanto già nel 1908 nel *Neurologisches Centralblatt* scrivevo:

« Handelt es sich etwa um eine Veränderung des koordinierenden Centrums, infolge deren die nicht mehr zusammenhängenden, bzw. zu harmonisch-rhythmischer Tätigkeit nicht mehr vereinigten Reize sich regellos, ataktisch auf die verschiedenen motorischen Centren entladen? Oder ist nicht eher der dynamische Zustand dieser letzteren von der Norm abgewichen, so dass die — in ihrer Erreg barkeit lädierten — Centren schlecht und in unpassender Weise auf höhere Reize reagieren und hierbei durch die Ataxie ihrer Funktion die Regellosigkeit ihrer Ernährungstätigkeit, sowie die Auslösung jener Spannkräfte kundgeben, von denen die Tätigkeit und Leistungsfähigkeit des Centrums abängt?

Wahrscheinlich ist beides der Fall, denn wohl kaum liesse sich durch das krankhafte Verhalten eines einzigen koordinierenden Centrums die verschiedene Art und Weise des Symptoms vollständig erklären, nachdem ja nicht nur Veränderungen des Rhythmus, d. i. der Aufeinanderfolge, womit die entgegengesetzten in- und exspiratorischen Reize ausgelöst und verteilt werden, sondern auch — gleichzeitig — oft beträchtliche, variable Unterschiede in der Kontraktionsstärke der einzelnen Bewegungen sich wahrnehmbar machen — es sei denn, dass man dem koordinierenden Centrum die Eigenschaft zuschreiben will, die Impulse nicht nur in bezug auf die Zeit, sondern auch auf ihre Intensität zu moderieren und zu regeln ».

E come allora io credo tutt'ora che l'uno e l'altro fattore debbano e possano venir invocati, ma che la notevole prevalenza debba assegnarsi ai centri coordinatori del bulbo anche per la frequente concomitanza ed intreccio con respiri quali sopra accennammo, a patogenesi bulbare. Ben diverso invece — e lo vedremo ampiamente più avanti — è il mio avviso per quelle forme di asinergia e di incoordinati convellimenti dei vari segmenti muscolari respiratori che notansi in talune forme di nevrosi respiratoria e che se possono entrare nel gruppo delle dissociazioni respiratorie in senso lato, non debbono in alcun modo identificarsi (e anche il Morelli recentemente ed a ragione insiste su ciò, descrivendo un caso assai interessante nel quale pone la diagnosi di « antitesi respiratoria toraco-diaframmatica di origine nevrosica » e riproducendo graficamente il disturbo che gli dà occasione a una lunga discussione clinica in proposito) col classico respiro dissociato di Grocco, appartenendo piuttosto — a mio parere almeno — ad altri gruppi ed in ispecie agli spasmi nevrosici parziali in considerazione oltre che dei caratteri clinici che son loro propri, anche del facile e frequente sconfinamento della turba nel territorio di muscoli normalmente estranei a la meccanica respiratoria. Al quale proposito però e a maggior riprova della molteplicità e dissociabilità dei centri anche voglio qui ricordare come possa aversi talora (Grocco) anche nel respiro dissociato propriamente detto un anomalo comportamento de' muscoli delle pinne nasali, esse pure incongruamente e fuori tempo mosse, come in qualche caso mi fu dato di verificare.

E la continua diligente osservazione clinica sempre più ne ha avvalorato il significato prognostico sinistro, a tal segno, che dopo ormai più di 4 anni da che porto con ogni cura l'attenzione sul sintoma, paragonandolo con contemporanei rilievi da me condotti nell'intento di seguire dappresso la semeiotica dell'agonia, e da che constato il respiro dissociato quasi costantemente seguìto, a più o meno

breve scadenza, dall'esito letale, sono tratto non solo a ripetere quanto il mio Maestro già ha asserito, e cioè « che suole esser indizio di molta gravità del male ed ha pertanto significato prognostico molto sinistro », e quanto il prof. Zagari, il prof. Bianchini, il dott. Morelli ed io stesso avemmo a confermare, ma ad affermare *che fra tutti i sintomi i quali già non siano prettamente agonici e cioè di per sè espressione di stato premortale, il respiro atassocinesico di Grocco è quello che assume significato più grave in quanto ci esprime il più profondo perturbamento nei delicati congegni regolatori della meccanica respiratoria, onde che merita la massima considerazione nella semeiotica dell'agonia.*

Il che non significa per altro che il suo reperto (forme nevrosiche naturalmente escluse) *debba necessariamente esser seguìto da morte,* giacchè in qualche caso, eccezionalissimo però, fu dato di osservarlo in condizioni di gravità è vero, ma che permisero la sopravvivenza, dovendosi altresì far distinzione allora generalmente fra sprazzi fugaci di dissociazione respiratoria e respiro di Grocco chiaramente e più o meno fissamente estrinsecato. *Così come non è a credersi che esso sempre si dia in fasi estreme del male, chè in qualche caso noi lo trovammo ad una certa distanza dall'esplodere della sintomatologia finale;* e ricorderò come esempio dimostrativo certo S... C..., degente nelle nostre sale cliniche nell'anno scolastico testè decorso, con i sintomi di una grave nefrite e espressioni varie di uremia. Già molto tempo prima dei fenomeni finali, a tratti il paziente incominciò ad offrire brevi attacchi che lo assalivano repentinamente e in piena coscienza mentre o parlava o beveva o compiva qualunque altro atto della vita di relazione, e allora livido in volto, completamente incosciente e insensibile anche a forti stimoli dolorosi, con polso raro, iperteso e contratto, rimaneva abbandonato sul letto in istato di assoluta risoluzione, quasi di morte apparente; generalmente poi ad un'iniziale pausa respiratoria di diversa durata, succedeva un respiro affatto ineguale ed irregolare fino a che, dopo un periodo vario di tempo di 1-2 fino a 10-15 minuti e a seguito di pratiche eccitanti l'ammalato riprendeva coscienza e si regolarizzava nelle sue funzioni. Orbene, più volte, durante tali episodi critici di evidente natura uremica e in special modo nel primo ripristinarsi dell'attività respiratoria, mi fu dato di osservare, e con la massima evidenza, la insorgenza di respiro dissociato nettamente tale e ciò anche 10-12 giorni prima della morte, che sopravvenne più tardi pure per fatti di uremia.

Indubbiamente però che per mantenere al respiro di Grocco tale suo valore prognostico, occorre ben stabilire se la sua evenienza solo si dà in tali forme a grave risentimento centrale e specie bulbare. Vi hanno, è vero, dei respiri nevrosici (e nella parte II di questa memoria potrò riferirne più esempi) nei quali i singoli segmenti muscolari possono isolatamente e incongruamente entrare in funzione, ma d'altra parte non sarà certo di fronte ad essi che il clinico potrà rimanere o perplesso o dubbioso, tanto più che oltre ai criteri generali desunti dal soggetto in esame, dalle sue condizioni generali e del sistema nervoso, dal modo di insorgenza e dal decorso della forma, ecc., anche l'espressione sintomatica suole generalmente esser diversa. E per vero le contrazioni muscolari sono abitualmente più individualizzate a questo o quel singolo muscolo più che non a questo o quel gruppo e presentansi più che sotto forma di veri movimenti respiratori ineguali e spostati nel tempo, come spasmi individualizzati e incoordinati, spesso compartecipando muscoli che con la funzione respiratoria non hanno comunemente rapporti, sì che

***

Per queste difficoltà che si presentano a chi voglia con intendimento critico discriminare i vari fattori del morbo, e per l'incertezza che onestamente ha ogni sincero osservatore nel dare peso preponderante a un dato momento eziologico a scapito di altri possibili, sono degne del massimo interesse le storie cliniche dell'atrofia gialla del fegato.

Con questo scopo ho creduto opportuno di segnalare il presente caso clinico, intendendo di portare un contributo alla casuistica dell'atrofia giallo-acuta del fegato d'origine tossica.

M . . . A . . ., entra in Clinica medica il 23 marzo 1909, nella Sezione del prof. Spiro Livierato. Età 26 anni, commesso di professione.

Per lo stato d'incoscienza in cui giaceva l'infermo, non fu possibile aver notizie dell'anamnesi famigliare e dell'anamnesi personale remota. Le notizie riferentesi all'esordio della malattia ci furono fornite dalla sua padrona di casa e dagli amici.

L'infermo era modico fumatore e pare anche modico bevitore nelle circostanze ordinarie. Però le sue sofferenze vennero dopo un giorno di domenica festeggiato con abbondanti libazioni di vino e di liquori, ed eccessi dietetici. La malattia attuale esordì tra il 16 od il 17 di marzo con senso di debolezza e di malessere generale, fetore dell'alito, alvo diarroico, cefalea ora più, ora meno intensa; fatti ai quali il malato non dette importanza, credendoli effetto della sua intemperanza.

Continuò ad attendere alle proprie occupazioni, ma si accorse di una leggere tinta itterica, che i suoi integumenti e la congiuntiva bulbare avevano assunto.

Il 20 marzo 1909, durante la giornata fu colto da senso di grave malessere e da brividi di freddo seguiti da senso di calore. Andò a casa e si mise a letto, ma riposò poco tranquillo tutta la notte. Alla domenica 21 marzo sentì un certo malessere, ma ciò non ostante volle uscire. Lo stesso avvenne il lunedì 22 marzo, ma alla sera rincasando la padrona di casa si accorse che non rispondeva a tono alle domande che gli erano rivolte e che confondeva gli oggetti ed anche le persone che lo circondavano. Passò discretamente la notte dal 22 al 23 marzo ed al mattino fu colto da convulsioni tonico-cloniche localizzate agli arti superiori ed inferiori, perdita della coscienza, ritenzione di urina ed incontinenza delle feci. La padrona si accorse che la sua cute aveva rapidamente assunto un intenso colore giallognolo. In queste condizioni fu trasportato all'ospedale da dove passò in Clinica le sera del 23 marzo 1909. Temperatura 37.8, polso 120, respiro 36.

Esame obiettivo. — Individuo di apparente costituzione robusta. Sistema scheletrico muscolare regolare, pannicolo adiposo scarso. Vi è abolizione completa della coscienza. Il *colorito della cute e delle congiuntive* è spiccatamente *itterico*. Le labbra sono cianotiche.

Apparato respiratorio. — La respirazione è affannosa e sono in funzione i muscoli ausiliari della respirazione. Respiro 36.

In alcuni momenti si ha la respirazione tipo Cheine-Stokes. Nulla alla percussione; respiro aspro diffuso.

Apparato circolatorio. — Nulla di notevole. Polso 120, irregolare, piccolo, vuoto.

Esame del sangue. — Eritrociti 3,900,000; globuli bianchi 7,800; emometro Sahli 66 %; caratteri globuli rossi: pochilocitosi, poca tendenza a disporsi in pile.

Eseguite le colture dal sangue circolante, queste si sono mantenute sterili.

Il siero di sangue ha colorito giallastro e contiene abbondanti pigmenti biliari.

Sierodiagnosi negativa per il bacillo del tifo, *coli*, b. melitense, b. di Koch.

Addome. — Il ventre all'ispezione si mostra rientrante, abbastanza trattabile.

Fegato non deborda l'arco costale, arriva sulla sternale alla sesta costa, sulla papillare al 6° spazio intercostale, allo ascellare anteriore all'8ª, sull'ascellare posteriore alla 10ª, sulla scapolare alla 11ª.

In basso esistono due dita trasverse di suono timpanico sull'arcata costale. Sulla linea xifo-ombellicale l'ottusità epatica non si apprezza.

La milza arriva anteriormente all'ascellare media; non si palpa.

Sistema linfatico integro. Organi genitali: non esistono ulcerazioni, nè traccie di infezioni pregresse.

Apparato urinario. — Ritenzione d'urina; quantità dell'urina cm. 200; colore marsala; aspetto torbido; reazione acida; densità 1026; albumina e glucosio assenti; sangue *presente*; pigmenti biliari *presenti in gran quantità*; acetone *tracce*; indacano *presente*; urobilina *presente in tracce*.

Esame del sedimento urinario. — Cilindri jalini con granuli tinti in giallo dalla bile, altri cilindri jalini con cellule renali ugualmente gialle. Epiteli grandi, tinti di bile, isolati e a falde, probabilmente della vescica. Cristalli di urato acido di ammonio. Leucina in sferule.

Praticata una puntura dello speco vertebrale: il liquido cefalo-rachidiano esce sotto forte pressione. Se ne estraggono circa 30 cmc. Contiene pigmenti biliari in discreta quantità, globuli rossi ben conservati. Assenza di germi.

Sistema nervoso. — Riflessi cutanei torpidi; riflessi profondi (tendinei) vivaci. Pupille midriatiche non reagiscono alla luce ed all'accomodamento. Contrazioni tonico-cloniche generalizzate ad intervallo di tempo; coscienza abolita. Altri esami più minuti non furono possibili, data la gravezza del malato.

Durante la giornata lo stato del malato rimase sempre grave. Fu praticata una ipodermoclisi di 500 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio ed una rachicentesi, evacuazione della vescica. Non si ebbero migliorie apprezzabili, persistette lo stato comatoso, interrotto da attacchi convulsivi, due, tre per ora. La respirazione assumeva spesso il tipo Cheine-Stokes.

Polso piccolo, irregolare, vuoto. Si praticano ancora iniezioni di caffeina e olio canforato.

Ciò nondimeno, cessato lo stato convulsivo, si accentua il coma nella notte ed il malato viene a mancare verso la mezzanotte.

***

Autopsia praticata 30 ore dopo la morte. — La cute ha una tinta giallo-zafferano. La cavità peritoneale presenta scarsa quantità di liquido limpido. L'appendice è normale. Grande epiploon e mesentere normali.

Fegato. — Diminuito a metà del suo volume, superficie liscia giallo-chiara, vescicola biliare non distesa, contiene bile spessa, fortemente colorata. I gangli dell'ilo del fegato non sono ipertrofici. Non vi è nessun ostacolo nelle vie biliari sotto-epatiche. Le sezioni del fegato mostrano diminuzione della consistenza parenchimale dell'organo; scomparso il disegno degli acini, la superficie di taglio ha un colore uniformemente giallo-ocraceo, col tagliente si asporta una sostanza oleosa.

Pancreas. — Tumefatto, voluminoso, con emorragie puntiformi interstiziali.

Milza. — Aumentata di volume, molle; nell'isolarla si lacera la capsula e fuoriesce la sostanza parenchimale ricca di polpa e di sangue.

Reni. — Aumentati di volume; sotto la capsula, facile a distaccarsi, si vedono piccole emorragie. Sostanza corticale aumentata volumetricamente, bianca, con sfumature gialle, seminata da macchioline emorragiche.

Capsule surrenali molto alterate, con focolai di emorragie.

Lo stomaco contiene una poltiglia costituita da residui alimentari e muco: sotto la mucosa si vedono piccole emorragie puntiformi.

Intestino tenue, aperto longitudinalmente, si presenta cosparso di lesioni emorragiche lenticolari. Non vi è però sangue effuso nel tubo intestinale. Le materie fecali liquide avevano tinta giallognola. I polmoni, con fatti di ipostasi alle basi, presentano focolai emorragici multipli; non altre alterazioni.

Cuore sfiancato nelle sue cavità, molle, con segni di degenerazione grassa nelle pareti ventricolari.

Orifizi arteriosi ed atrio-ventricolari integri.

*
* *

Il quadro clinico presentato dal nostro infermo, quantunque di troppo breve durata, non poteva lasciare adito a dubbi diagnostici: l'ittero, l'impicciolimento dell'epate, il delirio, lo stato convulsivo ed il coma, le alterazioni renali (albumina, cilindri, leucina) ci fecero accettare la diagnosi di atrofia gialla del fegato; e sulle altre diagnosi differenziali non mi dilungherò, omettendo ogni sfoggio di erudizione inutile.

Ma dove credo utile fermarmi è sulla patogenesi: sorge invero spontanea la domanda: Quale fu la causa della malattia?

Francamente io rimango perplesso nel rispondere al quesito. Certamente non si può escludere una genesi bacterica in modo assoluto, perchè le ricerche in proposito furono ristrette al sangue circolante per la breve degenza del malato in Clinica, e d'altro lato di deliberato proposito non volli esperire indagini sugli organi del cadavere, non volendo attribuire valore alla presenza eventuale di germi, quando non è possibile decidere se abbiano invaso primitivamente l'organismo o derivino da migrazione post-mortale.

La genesi infettiva del morbo non può appagare il clinico, perchè, se da un lato le indagini di laboratorio non valgono ad assolverci da ogni dubbio, l'anamnesi ed il decorso della malattia allontanano il nostro pensiero da una infezione. Una infezione così grave, tale da determinare sì intensa degenerazione del viscere epatico, avrebbe dovuto dare febbre intensa e depressione tale da costringere il malato al letto, mentre invece sappiamo che camminava sino agli ultimi giorni della sua vita. Non vi è alcun segno che possa indurci in sospetto per un avvelenamento acuto da fosforo: le investigazioni dirette in questo senso, la sintomatologia, i risultati dell'autopsia ci debbono fare escludere questa causa. Lo stesso dicasi dell'infezione sifilitica, della cui esistenza non fu trovata traccia. Messa da parte l'origine infettiva della ma-

lattia, dobbiamo vedere se è possibile trovare una causa tossica. E qui torna in acconcio prendere in considerazione gli eccessi dietetici e l'etilismo acuto dal quale l'infermo ripeteva l'inizio delle sue sofferenze. Il fatto può sembrare banale, privo di ogni probabilità, per la quasi costante innocuità con cui si presentano gli avvelenamenti acuti da alcool. Pure, se a mente pacata consultiamo i lavori sperimentali che riguardano le reazioni che presenta la cellula epatica di fronte al veleno *alcool*, vediamo che non si può passare sotto silenzio un fattore eziologico così importante. « L'esperienza clinica ed il consenso universale dànno la certezza che l'alcool è dannoso, e grandemente dannoso, di fronte alla genesi ed alla evoluzione di svariate forme morbose ». Mi piace citare le parole del Mircoli (3) il quale si è messo coraggiosamente di fronte all'opinione universale dei medici che, più per tradizione che per argomenti concreti, credono che l'alcool sia l'elemento eziologico necessario ed indispensabile delle cirrosi epatiche. Nonpertanto, se noi interroghiamo la maggioranza degli autori che si proposero di risolvere sperimentalmente il problema dell'azione dell'alcool sul viscere epatico, ci diranno che è più facile ottenere fatti degenerativi che reazione del tessuto connettivo.

Magnan (4) nelle sue ricerche condotte sopra animali ai quali faceva ingerire dell'alcool, constatò gastrite alcoolica con ulcerazioni ed emorragie, degenerazione *del fegato* senza traccie di sclerosi. Laffitte (5) viene alla conclusione che l'uso di bibite alcooliche non agisce sul fegato in modo da produrre lesioni analoghe alla cirrosi átrofica: non è il tessuto connettivale che è colpito; è invece la cellula. I risultati ottenuti da altri autori (Strauss, Blocq), dai quali risultava una leggiera infiltrazione embrionaria perilobolare e periportale, sono validamente combattuti da Laffitte con la constatazione che i casi nei quali i predetti fatti si osservarono erano associati a gravi processi ulcerativi dello stomaco, cosicchè male potevasi discernere quanto spettava all'alcool e quanto ai fatti ulcerativi.

Nelle mani di altri autori, fra i quali Sabourin, Cornil, Straussmann, Afanisiew, von Keheden, l'alcool negli animali si è mostrato solamente fattore d'alterazioni cellulari, particolarmente degenerazione grassa. Il veleno può produrre, passando nel fegato, un'azione sclerogena, alla condizione di non arrivare a troppo forte dose; è necessaria una certa lentezza nell'assorbimento permettente alle cellule epatiche di impregnarsi del tossico e di cercare di distruggerlo. La prova è che si può, con un'intossicazione molto lenta, arrivare a produrre una cirrosi con le sostanze che sono alla testa dei veleni delle cellule epatiche, come Wegner ha fatto per il fosforo. Mi pare che tutti possano essere consenzienti in questa formola sintetica: « Intossicazione acuta da alcool, degenerazione della cellula epatica; intossicazione lenta, sclerosi epatica ». Ma non è detto che debba essere accettata come una formula matematica. L'intossicazione acuta può dare lesioni cellulari parziali ed iniziali

in modo che sono facilmente sanabili e restano clinicamente latenti, come l'intossicazione cronica può dare o non dare cirrosi epatiche.

Mircoli, colpito dal contrasto che origina dal danno dell'alcool di fronte a molte forme morbose in alcuni individui, innocuità in altri, elabora la sua teoria dell'azione *sensibilizzatrice* dell'alcool di fronte a vari stati morbosi.

Ben volentieri sottoscriviamo a questi concetti, ma, oltre l'azione adiuvante dell'alcool in alcuni momenti patogenetici, questo veleno per sè stesso e senza la mediazione di altri fattori, come altre sostanze della chimica organica (cloroformio, ecc.), ha un'azione deleteria sulla cellula epatica. Nè vale l'obbiezione che di fronte alla frequenza degli avvelenamenti acuti da alcool dovrebbero presentarsi più frequenti lesioni degenerative del fegato: non sempre ad una causa patogenetica segue la forma morbosa corrispondente. Di fronte ai veleni che tentano attaccare l'organismo, questo oppone una larga serie di mezzi di difesa naturale, e tanto più il fegato, a cui son delegate tante funzioni protettive a presidio dell'intiera economia animale. Noi sappiamo che il viscere epatico, posto quale avanguardia dell'organismo, compie un'azione eminentemente protettiva verso i tossici di qualsiasi specie provenienti dallo stomaco e dall'intestino: ma in questa lotta può rimanere soccombente per una debolezza congenita od acquisita. Il tossico, che in condizioni normali di resistenza è innocuo e passa quasi inavvertito, può produrre in altre circostanze danni irreparabili quando la resistenza cellulare è abbassata.

Ho voluto soffermarmi su queste brevi considerazioni, perchè nei trattati di patologia medica è appena accennato all'alcoolismo come fattore patogenetico della atrofia gialla del fegato (6).

Pur ammettendo che le deduzioni *post hoc ergo propter hoc* non si possano accettare senza molte riserve, sta il fatto che l'alcool, che ha molte affinità chimiche col cloroformio e proprietà simili al fosforo (di ridurre l'ossidazione), com'è stato esaurientemente dimostrato dall'esperimento, ha azione steatogena sul parenchima epatico.

Confortato perciò dalle conclusioni alle quali ci portano logicamente le indagini sperimentali, io credo che nel caso presente, escluse altre cause il cui intervento non fu accertato, si debba dar peso grandissimo all'intossicazione alcoolica acuta, e che il caso clinico surriferito possa entrare nella categoria della atrofia gialla acuta del fegato d'origine tossica.

Conclusioni.

L'atrofia giallo-acuta del fegato non ha una etiologia unica, ma può essere provocata da svariati agenti patogenetici, sebbene sullo speciale meccanismo di azione di ciascuno di essi non siamo finora interamente edotti.

Rispetto alle cause che sono capaci di determinare la malattia, si può dividere in una forma

1° infettiva (da *b. coli*, streptococchi, stafilococchi, bacilli diversi studiati da vari autori);

2° autotossica per prodotti anormali del ricambio (nei casi nei quali l'intossicazione esogena era assente e le ricerche batteriologiche negative);

3° tossica per veleni speciali: fosforo, cloroformio, alcool.

L'alcoolismo cronico è unanimemente incolpato dagli autori come predisponente dell'atrofia giallo-acuta del fegato per la nota azione dannosa dell'alcool sulla cellula epatica. Meno nota è l'influenza dell'alcoolismo acuto sull'insorgenza dell'atrofia giallo-acuta del fegato.

Il caso da me illustrato credo ne possa fornire un buon esempio: l'attendibilità dell'importanza da ascriversi nella fattispecie all'alcoolismo acuto riposa sull'assenza di intossicazione esogena, di infezione e sulle ricerche sperimentali, le quali dimostrano che somministrando alcool per via gastrica agli animali si ottiene più facilmente degenerazione del parenchima epatico, che non fatti di sclerosi;

4° non è esatto parlare in alcuni casi di atrofia giallo-acuta del fegato riscontrati nei nostri paesi, di febbre gialla nostrale, mancandovi i caratteri patogenetici ed epidemiologici necessari per individualizzare una nuova forma morbosa, e per distaccarla dalla sindrome che va sotto il nome generico di atrofia giallo-acuta del fegato.

BIBLIOGRAFIA.

1. *Trattato italiano di patologia e terapia medica,* diretto dai professori A. Cantoni ed L. Maragliano. — *Malattie del fegato e delle vie biliari,* del prof. V. Patella, vol. V, p. IV. Casa editrice Vallardi.
2. Thiroloix et R. Debré. *Fièvre jaune nostras.* Revue de médecine, pag. 189, anno 1907.
3. Mircoli. *Cirrosi viscerali e sensibilizzazione da alcool.* Clinica medica italiana, anno 1907.
4. Magnan. *De l'alcoolisme. Les diverses formes de délire alcoolique, leur traitement.* Paris, 1874.
5. Laffitte. *L'intoxication alcoolique expérimentale et la cirrhose de Laennec.* Paris, 1892.
6. *Trattato di medicina.* Charcot e Bouchard. Cap. X. *Delle itterizie gravi,* pag. 330. Torino, Unione Tipografico-Editrice, 1894.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVII Roma, ottobre 1910 Vol. XVII-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Per una svista della tipografia, nel lavoro del prof. BALDUINO BOCCI, pubblicato nel numero scorso, vennero omesse le parole *La meccanica del cuore*, le quali dovevano far seguito al titolo: *Studi critici e sperimentali intorno ad alcune questioni controverse di fisiologia*, precisando così meglio l'argomento trattato.

azione dei raggi. L'Iselin nel suo recente lavoro sul trattamento radioterapico della tubercolosi ossea e articolare (*Deutsche Zeit. für Chirurgie*, gennaio 1910) afferma che tale cura è molto efficace, ma non ha ancora fondamento scientifico. Le teorie emesse in proposito si riducono tutte ad ipotesi più o meno razionali; il disaccordo delle opinioni dipende certamente in gran parte dalla grande scarsità di lavori sperimentali.

Ci è parso perciò utile di istituire una serie di esperienze allo scopo di tentare una soluzione di questo problema. Sebbene gli esperimenti non siano stati molto numerosi data l'importanza dell'argomento, pure i resultati ottenuti sono di una tale evidenza, che crediamo interessante renderli di pubblica ragione.

Tecnica delle inoculazioni.

L'animale prescelto è stato la cavia, per la sua grande suscettibilità alla infezione tubercolare. Il materiale da inoculare è stato sempre ricavato da culture in agar di bacillo tubercolare di media virulenza, emulsionato diligentemente in soluzione fisiologica o in brodo sterili in proporzione di un'ansa abbondante di cultura per centimetro cubo di soluzione. La emulsione in brodo si è mostrata costantemente la migliore.

La regione in cui veniva praticata l'inoculazione è stata sempre la cavità articolare del ginocchio destro colla tecnica seguente:

Dopo aver fissato l'animale su di una tavoletta e aver diligentemente rasato e disinfettato tutto il ginocchio, ponevamo l'arto inferiore destro della cavia in flessione massima, per assicurarci che anteriormente ci si presentasse la maggior capacità dell'articolazione. In questo spazio sufficiente allo scopo e artificialmente prodotto si penetrava con un sottile ago di comune siringa, prendendo come punto di elezione anteriormente sulla pelle il margine interno del legamento tricipitale subito al disotto della rotula. Con un breve colpo l'ago penetra con facilità e, mantenendolo lievemente obliquo verso l'esterno, si arresta quando la punta di esso incontra l'ostacolo osseo della cavità intercondiloide del femore. Un movimento ripetuto di lateralità impresso all'ago assicura il trauma necessario (graffiatura della sinoviale) allo attecchimento dei germi, che a questo momento si iniettano in emulsione, nella quantità di 5-15 gocce. Ritirato prestamente l'ago e deterso con un tamponcino imbevuto di tintura di iodio il punto di inoculazione, una goccia di collodio basta a chiudere convenientemente la ferita.

Operando in questo modo e colle più scrupolose regole asettiche, siamo riusciti ad ottenere lesioni specifiche dell'articolazione e successivamente delle glandole linfatiche.

Tecnica delle irradiazioni.

L'animale veniva fissato sul dorso cogli arti estesi, tutto il corpo veniva ricoperto con una lamina di piombo dello spessore di un millimetro munito di un foro ovalare corrispondente all'inguine e al ginocchio infermo; i peli in corrispondenza delle parti da irradiare erano accuratamente rasati. L'ampolla veniva posta in modo che il raggio perpendicolare cadesse tra l'inguine e il ginocchio. L'anticatode fu tenuto piuttosto lontano dalla pelle (media 20-25 cm.) in moltissime esperienze fu adoperato un filtro di alluminio dello spessore di un millimetro. Per eccitare la ampolla fu adoprata quasi costantemente la macchina elettrostatica a 4 dischi del prof. Ghilarducci, più raramente un trasformatore sistema Koch. La qualità dei raggi

fu misurata per mezzo della scala del Walter e del criptoradiometro del Wehnelt, la quantità per mezzo delle pastiglie del Sabourand, del quantimetro del Kienböck e del cromoradiometro del Bordier.

I serie di esperienze.

(Dose massima di ogni irradiazione 5 H).

Il giorno 13 gennaio 1910 vengono inoculate colla tecnica descritta 12 cavie: di queste quattro sono irradiate per due volte, quattro una sola volta e quattro a scopo di controllo, non irradiate:

Le irradiazioni vennero praticate con tubi semi-molli (6-7 S.W, 8-9 Wenelt) tenendo l'anticatode ad una distanza di 13-18 centimetri dalla pelle. L'irradiazione veniva spinta fino a raggiungere la tinta B. della scala del Sabourand.

La sopravvivenza degli animali fu la seguente:

Cavie irradiate due volte (ad eccezione del n. 4), in media giorni 47.

Cavie irradiate una volta, in media giorni 39.

Cavie non irradiate, giorni 32.

Tutti gli animali presentano, dopo 10-15 giorni dall'inoculazione, tumefazione del ginocchio con contrattura dell'arto e ingrossamento delle glandole inguinali che all'esame microscopico dimostrano lesioni tubercolari caratteristiche e scarsi bacilli (metodo del Kühne e del Cimino).

In nessuno animale fu notata diffusione del processo agli organi interni.

Uno degli animali appartenente al gruppo di quelli irradiati due volte è ancora vivente. La sua sopravvivenza è adunque di oltre sette mesi dall'inizio dell'esperimento: tale evoluzione in questo primo gruppo d'esperimenti è così eccezionale che non abbiamo voluto tenerne conto nella statistica surriferita. Crediamo interessante riferire questa esperienza per intero.

Cavia n. 4. — 13 gennaio 1910. — Inoculazione con emulsione di cultura tubercolare in soluzione fisiologica.

15 gennaio 1910. — Irradiazione: tubo Müller di 17 cm. di diametro. D. F. 13 cm. senza limitatore, durata 20 minuti, Wehnelt 9, pastiglia del Sabourand virata al massimo.

20 gennaio 1910. — Si nota ingrossamento del ginocchio, appena percettibili alcune glandole all'inguine. Contrattura della gamba in flessione.

27 gennaio 1910. — Irradiazione. Scala Wehnelt 10. Sabourand c. s.

13 febbraio 1910. — Ingrossamento del ginocchio. Appena percettibili alcune glandole. Persiste la contrattura.

26 febbraio 1910. — Il gonfiore articolare è enorme.

15 marzo 1910. — Il gonfiore articolare va diminuendo.

1 aprile 1910. — Il ginocchio si mantiene modicamente tumefatto, le glandole inguinali sono dure e piccole come piselli. La contrattura articolare è quasi scomparsa.

2 agosto 1910. — Nulla di mutato.

Il giorno 12 marzo 1910 vengono inoculati colla solita tecnica altri 12 animali, quattro di questi vengono lasciati a sè stessi per controllo; degli altri, quattro vengono irradiati una volta, 4 due volte. In ogni caso fu usato un filtro di alluminio dello spessore di un millimetro: la quantità di raggi fu misurata per mezzo del cromoradiometro del Bordier e del quantimetro del Kienböck.

II serie di esperienze.

(Una sola irradiazione con filtro di alluminio di un millimetro di spessore. Dose 10 H).

Per amore di brevità riferiamo per esteso due sole delle esperienze praticate.

Cavia 13. — 12 marzo 1910. — Iniezione con emulsione di cultura tubercolare in brodo.

11 aprile 1910. — Il ginocchio è poco tumefatto e si palpano due o tre piccole glandole inguinali. Contrattura dell'arto.

1 maggio 1910. — Irradiazione con tubo Müller A. R. Trasformatore, filtro alluminio D. F. 10 cm. Irradiazione per 7 minuti, la pastiglia del Bordier virata a 2 ½.

5 maggio 1910. — Si palpano 4-5 glandolette non dure.

7 maggio 1910. — Si estirpa un pacchetto di 3-4 glandole dall'inguine. Incise, si vede che contengono masse caseose. Se ne fanno due culture in agar glicerinato e un vetrino. Si pone in alcool una parte che contiene la sacca marciosa; l'altra parte s'inocula ben spezzettata nel peritoneo delle cavie nn. 38 e 39.

7 luglio 1910. — Si palpano solo nodulini miliarici. Le culture sono rimaste sterili.

2 luglio 1910. — Muore. Alla necroscopia si trova il fegato piccolissimo rossobruno, milza piccola, reni e capsule surrenali di volume normale. La parte inferiore della trachea e la biforcazione dei bronchi sono come incluse in una mas a di glandole fortemente adese tra loro e formanti una massa del volume di una grossa nocciuola. Un'altra glandola isolata del volume di un fagiuolo si trova addossata e poco aderente alla massa suddetta. Nella regione anteriore interna della coscia si trova una glandola completamente caseificata.

Esame microscopico. — Esaminate il ganglio a piccolo ingrandimento, esso si compone di una parte esterna corrispondente alla periferia della glandola, che presenta al suo interno un detrito costituito da sostanza tubercolare in via di caseificazione. Aderente al ganglio precedente se se trova uno intero perfettamente normale. Colpisce la differenza di colorito di questi con quello presentato dal ganglio tubercoloso che è di colorito notevolmente più chiaro.

A ingrandimento più forte si constatano le seguenti alterazioni:

Il ganglio tubercoloso è costituito, nella parte che a piccolo ingrandimento appare di colorito chiaro, da nuclei polimorfi, generalmente ovali o fusiformi, assai più grandi di un linfocita; di colorito pallido, molto scarsi, tanto che è quasi da per tutto chiaramente visibile lo stroma della glandola. Intorno a molti di questi si constatano chiaramente gli ammassi del protoplasma scarsamente colorati e quasi sempre di aspetto fusiforme. Si trovano molti vasi di normale costituzione. Al lato interno della zona chiara suddescritta si vede, a piccolo ingrandimento, una zona intensamente colorata, la quale ad ingrandimento più forte si dimostra costituita di una massa amorfa scarsamente colorata, nella quale si annidano moltissimi nuclei fortemente colorati, molti dei quali sono in via di disfacimento e formano ammassi di detrito granuloso.

Cavia n. 14. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con emulsione in brodo.

15 marzo 1910. — Ginocchio poco gonfio. Non vi sono glandole.

14 aprile 1910. — La tumefazione articolare è molto evidente, esiste contrattura e si palpano una grossa glandola con altre minori.

1° maggio 1910. — Irradiazione con il trasformatore-Tubo Müller A. R. D. F. 10 cm.: Filtro di alluminio. Irradiazione per 25 minuti. Bordier 2 ½.

5 maggio 1910. Si sente che la glandola è divenuta oblunga e pare più molle.

10 maggio 1910. — Nessun'altra modificazione è comparsa.

7 giugno 1910. — Condizioni immutate.

10 giugno 1910. — Uccisione con cloroformio. La necroscopia mostra l'articolazione del ginocchio disseminata esternamente di piccoli ascessi. La cavità articolare è piena di pus. Ossa fragili, grossa glandola inguinale e altre piccole contenute in abbondante adipe. Glandole mesenteriche ingorgate. Il fegato presenta scarsi noduli di grandezza di una testa di spillo di colorito bianco grigio. La milza è grossa, color rosso vivo mammellonata sulla superficie superiore. I polmoni nei lobi inferiori da ambo le parti presentano delle chiazze giallastre a limiti distinti; a destra due grossi noduli caseosi e uno più piccolo. Si escidono pezzetti di femore e di capsula che si inocula nel peritoneo delle cavie n. 41-45.

Gli altri due animali appartenenti a questa serie sopravvivono quattro mesi alla data dell'inoculazione. L'autopsia dimostra una tubercolosi non molto grave delle glandole e dei visceri.

III serie di esperienze.

(Due irradiazioni, una delle quali con filtro di alluminio dello spessore di un millimetro. Dose di ogni irradiazione 10 H.).

Il 12 marzo 1910, colla stessa cultura che ha servito all'esperienze precedenti vengono inoculate 4 cavie. Riferiamo la storia di tre di questi animali, che servirono alle esperienze di controllo.

Cavia n. 15. — 11 aprile 1910. — La lesione articolare non è molto notevole, benchè manifesta, lieve contrattura. All'inguine si palpa un grossa glandola con altre piccole.

21 aprile 1910. — Irradiazione. Tubo Drisler, D. F. 14 cm.: irradiazione per 30 minuti, Q = 20 X.

1° maggio. — Irradiazione col trasformatore. Tubo Müller A. R. D. F. 10 cm.: durata 20 minuti, filtro di alluminio di un millimetro, pastiglia del Bordier 2 ½.

5 maggio 1910. — La glandola è rimasta dello stesso volume, forse un pochino più molle.

7 maggio 1910. — Si estrae la grossa glandola inguinale ed appare contenente una cavità caseosa; se ne fanno due culture in agar glicerinato ed un vetrino. Una metà si mette in alcool per farne preparati, l'altra metà tagliuzzata s'inocula nel peritoneo delle cavie n. 36-37. L'esame microscopico del preparato sul vetrino non dimostra presenza di bacilli (metodo del Cimino).

12 maggio 1910. — La ferita è chiusa perfettamente.

15 maggio 1910. — Sul torace e sull'addome compare un'ulcerazione da radiodermite.

20 maggio 1910. — L'ulcerazione tende sempre a crescere.

6 giugno 1910. — Si palpano due piccolissime glandole dure, grandi come due grani di riso.

7 giugno 1910. — Si estirpa una delle glandole. Le culture sono rimaste sterili.

10 giugno 1910. — Uccisione con cloroformio. La necroscopia mostra che l'articolazione del ginocchio è circondata da ascessolini, ossa fragili. Milza grossa, di colorito rosso intenso con granuli qua e là. Fegato ingrossato, la sua superficie antero-superiore si presenta tutta macchiato di chiazze giallastre, le quali verso il bordo del fegato, confluiscono in modo da dare all'organo una tinta chiara uniforme. Ad un esame accurato si constata che le parti dove si riscontrano queste alterazioni del colorito corrispondono alla regione dell'organo non protetta dallo sterno e dalle coste, e quindi esposte ai raggi. La superficie inferiore del fegato si presenta anch'essa di un colorito giallognolo uniforme, che l'occupa in quasi tutta la sua

totalità. I polmoni si presentano di colorito roseo sul quale spiccano nitidamente chiazze di un grigio ardesiaco di forma irregolare angolosa non confluenti. Si asportano pezzettini di femore e di capsula articolare che s'inoculano nel peritoneo delle cavie n. 29-30.

Reperto microscopico. — (Ganglio inguinale estirpato dopo 33 giorni dall'inoculazione). Il ganglio si presenta con la capsula notevolmente ispessita e divisa secondo il suo più breve diametro da un setto fibroso, che presenta nel mezzo un notevole spessore, da questo setto partono perpendicolarmente da un lato altre diramazioni più fini, le quali limitano spazi di varia forma, alcuni dei quali però ricordano la configurazione di un follicolo linfatico; dall'altro lato si dirama un setto fibroso di notevole spessore, che attraversa il ganglio obliquamente in quasi la sua lunghezza sfioccandosi verso l'estremità in una quantità di rami più fini. Il ganglio viene così ad essere diviso in due logge principali. In una di queste si trova nel centro una massa colorata più fortemente, limitata in modo molto netto dalla massa chiara che la circonda. Una massa scura più piccola con identici caratteri, si trova nell'altra loggia. La capsula è notevolmente ispessita.

A più forte ingrandimento si rileva che oltre le logge che già erano visibili a piccolo ingrandimento se ne trovano altre, numerosissime e limitate da formazione connettivale più delicata. In questo stroma di connettivo si annidano numerosissime cellule polimorfe, la maggior parte però di aspetto fusiforme.

(Ganglio estirpato dopo 78 giorni). A piccolo ingrandimento si osserva che il ganglio appare distintamente diviso in due zone, di cui la maggiore più interna è ben colorata e nella quale si può bene riconoscere la struttura di un ganglio normale. L'altra zona situata da una sola parte verso la periferia, appare molto chiara e vi si riconosce grossolanamente la forma dei follicoli linfatici. La capsula che avvolge la glandola non appare modificata nè ispessita, però al disotto di essa appare una sottilissima stria, chiarissima, non continua, ma interrotta qua e là.

A più forte ingrandimento esaminando la porzione interna più colorata della glandola si rileva che essa è costituita di elementi a struttura regolarmente rotonda, disposti come normalmente in cordoni midollari, separati da alcune lacune linfatiche. Da questa porzione della glandola si passa quasi bruscamente nella zona più chiara, nella quale si osservano numerosi elementi poco colorati di aspetto fusiforme in mezzo a numerose fibrille di connettivo, costituendo larghe zone concentriche, rotondeggianti e disposte in fila lungo la periferia del ganglio, nelle quali si riconosce facilmente la configurazione del follicolo glandolare.

La stria chiara, già descritta a piccolo ingrandimento, è costituita da un aggregato di elementi pallidissimi di aspetto necrotico.

Esame microscopico del fegato. — Nei preparati colorati col picro-carminio si osservano a piccolo ingrandimento lobuli epatici considerevolmente diminuiti di volume, tantochè di alcuni di essi non resta che la parte centrale costituita dalla vena con poche cellule d'intorno. Questi residui di lobuli epatici tinti in giallo dal picro-carminio sono circondati da una massa di tessuto colorito in rosa, la quale in corrispondenza dei vasi presenta struttura nettamente fibrillare. Raramente la neoproduzione connettivale circonda completamente ed isola un solo lobulo: in genere essa circoscrive degli isolotti costituiti da residui di lobuli epatici, in questa massa connettivale si osservano una quantità enorme di canalicoli biliari neoformati; tanto in questi come nei canali biliari adulti l'epitelio è benissimo conservato.

Cavia n. 16. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — Il ginocchio è poco aumentato di volume, esiste contrattura, però si palpano glandole inguinali grosse e piccole.

12 aprile 1910. — Irradiazione con tubo Drisler D. F. 14 cm.: irradiazione per 30 minuti. Q = 20 X.

21 aprile 1910. — Non è diminuito il gonfiore glandolare.

1° maggio 1910. — Le glandole sono diminuite di volume e più molli. Esiste sempre gonfiore al ginocchio e contrattura.

5 maggio 1910. Irradiazione trasformatore, filtro di alluminio, tubo Müller A. R. D. F. 10 cm.: Irradiazione per 25 minuti, Bordier 2 ½.

7 maggio 1910. — Si sente una glandola oblunga che non pare diminuita nè rammollita.

10 maggio 1910. — Estirpata la glandola dall'inguine essa mostra di essere in parte caseificata. Si fanno un vetrino e due culture in agar glicerinato, una metà si pone in alcool per farne preparati, l'altra s'inocula nel peritoneo delle cavie n. 40-41.

7 giugno 1910. — Si palpano 4-5 glandolette; dure le piccole, più molli le grandi, le quali sono come grani di riso.

3 luglio 1910. — L'animale sta bene. Nulla di mutato.

Reperto microscopico del ganglio estirpato. — A piccolo ingrandimento si osserva una zona periferica di colorito molto chiaro, meno in una piccolissima porzione fortemente colorata, nella quale è agevole riconoscere la struttura di un ganglio normale. La zona chiara che rappresenta i tre quarti di tutto l'organo appare già di aspetto striato, connettivale, e racchiude nel suo centro come in un anello una zona rotonda, ben delimitata, assai scura.

A forte ingrandimento, la piccola zona oscura situata all'esterno si presenta costituita di elementi fortemente colorati, regolarmente rotondi, disposti come normalmente a follicoli separati da lacune linfatiche normali. A questo ingrandimento si osserva nella zona fibrosa che circonda il tubercolo, una disposizione delle fibrille connettivali, a zone concentriche che formano nello insieme delle figure nelle quali si può riconoscere la configurazione di un follicolo linfatico. Alla periferia del ganglio le fibrille connettivali sono disposte parallelamente costituendo una zona ben limitata che corrisponde ad un ispessimento della capsula. Le fibrille connettivali presentano numerose cellule fusiformi, fortemente colorate. La zona oscura centrale è costituita da un grandissimo numero di cellule rotonde fortemente colorate di vario volume, in mezzo alle quali si scorgono qua e là delle cellule giganti, da piccoli e scarsi ammassi di sostanza amorfa debolmente colorati, da numerosi granuli e detriti (V. tavola).

Cavia n. 17. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — È manifesta la lesione articolare: il ginocchio è notevolmente tumefatto e si palpano una grossa glandola con altre minori all'inguine. Esiste contrattura.

21 aprile 1910. — Irradiazione tubo Drisler D. F. 14 cm.: irradiazione per 30 minuti, 2 = 20 X.

22 aprile 1910. — Non è diminuito il volume delle glandole.

28 aprile 1910. — Le glandole sono diminuite di volume e più molli: c'è sempre la contrattura.

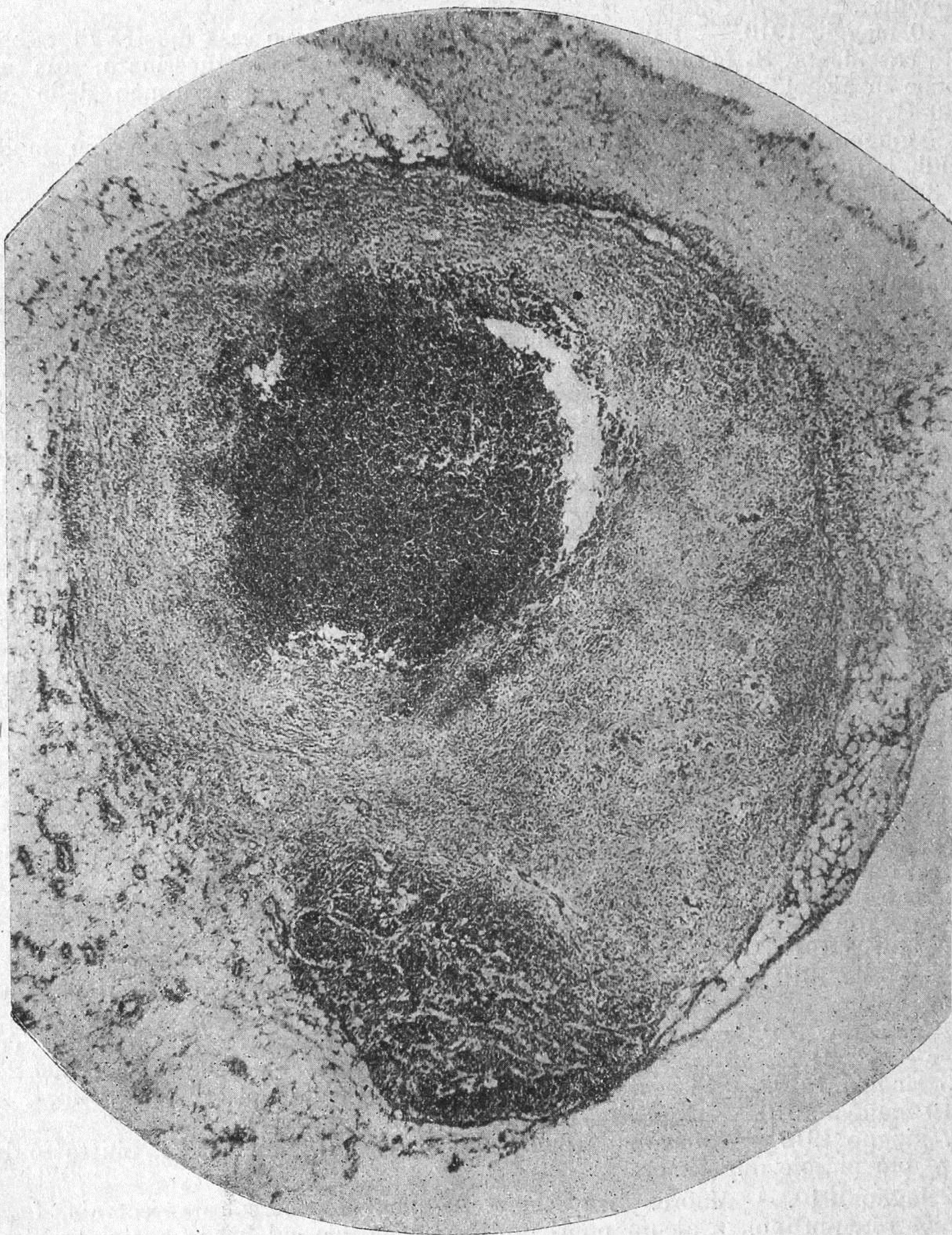
1° maggio 1910. — Irradiazione col trasformatore. Filtro di alluminio. Tubo Müller A. R. D. F. 10 cm. irradiazione per 40 minuti. Pastiglia del Bordier 2 ½.

5 maggio 1910. — Si sente solo una piccolissima glandola piuttosto dura.

10 maggio 1910. — Null'altro è mutato.

7 giugno 1910. — Si palpano due glandole, grandi come piselli, piuttosto dure e altre più piccole durissime.

2 luglio 1910. — Muore. Necroscopia. Assenza di tubercolosi viscerale, fegato di color rosso-bruno, in alcuni punti quasi nero, specie sul bordo anteriore, molto diminuito di volume. Milza piccolissima rosso-bruna, capsule e reni di volume normale. Polmoni di color rosso-bruno. Stomaco ed intestini vuoti. Nella regione inguinale destra 4 gangli, due dei quali grossi come capocchie di spillo, due come ceci durissimi e aderenti, il ginocchio gonfio con movimenti limitati. Un grosso ascesso prerotuleo pieno di sostanza caseosa. Pezzi di tutti gli organi si fissano in alcool.



Cavia n. 16. — Inoculazione di cultura tubercolare nell'articolazione del ginocchio. — Due irradiazioni. — Sezione di un ganglio inguinale estirpato dopo 35 giorni. — Trasformazione sclerosa del ganglio che presenta nel centro e verso l'alto una granulazione tubercolare; in basso e alla periferia porzione di glandola normale.



CAVIA n. 20. — Inoculazione di cultura tubercolare nell' articolazione del ginocchio. — Nessuna irradiazione. — Sezione di un ganglio inguinale estirpato dopo 78 giorni. — Leggero ispessimento della capsula; caseificazione pressochè completa del ganglio senza traccie di trasformazione sclerosa.

Osservazioni.

In uno solo di questi animali (cavia 17) si è verificata la morte spontanea al IV mese. Degli altri, due furono uccisi dopo tre mesi per controllare lo stato delle lesioni anatomo-patologiche: due sono viventi in ottima condizione di salute: essi presentano solo delle glandole inguinali piccole come grani di riso e durissime. Anche la tumefazione dei ginocchi è diminuita notevolmente.

Il reperto anatomo-patologico è stato dei più interessanti. In nessuno degli animali esaminati si è notato traccia di tubercolosi viscerale.

Questo gruppo di esperimenti dimostra dunque in modo anche più evidente l'azione favorevole dei raggi X sulle lesioni tubercolari. Era pregio dell'opera indagare per quale meccanismo ciò potesse verificarsi.

Esperienze di controllo.

IV serie di esperienze.

Animali inoculati colla cultura di bacilli tubercolari e non irradiati.

Il 12 marzo 1910 furono inoculati nel ginocchio 4 animali colla stessa cultura che servì alle esperienze della II e III serie. Due di questi animali morirono dopo 60 giorni presentando una tubercolosi gravissima diffusa a tutti i visceri. Due furono uccisi dopo 3 mesi. Riferiamo per brevità solo le storie di questi ultimi animali.

Cavia n. 19. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — Si è resa manifesta la lesione articolare, ma non è molto cuspicua, all'inguine si palpa una grossa glandola e altre minori: contrattura dell'arto.

15 aprile 1910. — Attraverso un'incisione inguinale si giunge su di una glandola grossa come una piccola nocciuola e si cerca di asportarla. Essa è molto aderente cosicchè lavorando col coltello si ledono i vasi femorali che si legano subito.

La glandola presenta nel centro una cavità ascessuale ripiena di sostanza poltacea caseosa. Di questa si fanno quattro culture in agar glicerinato per strisciamento, e due vetrini portaoggetti da esaminare al microscopio.

Dell'altra metà, parte si tagliuzza e si inocula nel peritoneo della cavia n. 21, parte si fissa in alcool assoluto. Reperto bacillare del preparato su vetro negativo (metodo del Kühne).

2 maggio 1910. — La contrattura dell'arto si mantiene. È apparsa una piccolissima glandola.

12 maggio 1910. La glandolina è cresciuta un poco.

1 giugno 1910. — Si palpano due glandolette.

6 giugno 1910. — Si avvertono le due glandole, una grossa come un pisello e l'altra come un grano di riso.

11 giugno 1910. — Uccisione con cloroformio. La necroscopia mostra piccole glandole all'inguine in mezzo ad abbondante grasso. Vasto ascesso anteriore all'articolazione. Tubercolosi del pulmone, del peritoneo e delle glandole mesenteriche. Fegato enorme con tubercoli. Milza piccola color ocra. Si asportano pezzettini di femore e si inoculano nel peritoneo delle cavie n. 21 e 22.

Reperto microscopico del ganglio estirpato. — A piccolo ingrandimento si vede una massa scura che occupa il ganglio, secondo il suo maggior diametro, arrivando da un lato fino alla periferia. Questa massa scura non è nettamente limitata dalla zona più chiara che la circonda, ma il passaggio dall'una all'altra è quasi da per tutto sfumato. Oltre questa massa oscura centrale di considerevoli dimensioni, se ne vedono altre più piccole, sia alla periferia che nello spessore del ganglio. Nella zona chiara non è riconoscibile neanche grossolanamente la struttura della glandola normale.

A forte ingrandimento le zone più oscure appaiono costituite da una massa amorfa con numerosissimi granuli e poche cellule rotonde fortemente colorate. La zona chiara è costituita da nuclei di forma rotonda od ovale assai più grossi della normale cellula linfatica, e da una sostanza fondamentale amorfa nella quale si trovano disseminati qua e là degli ammassi di detrito e di granuli, corrispondenti alle zone più oscure viste a piccolo ingrandimento. La capsula è qua e là leggermente ispessita, ma nello interno del ganglio non si trovano figure che accennino a neoformazione connettivale, nè che ricordino la struttura del follicolo linfatico.

Cavia n. 20. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — Il ginocchio presenta una notevolissima lesione. Il gonfiore è assai cospicuo. Le glandole che si palpano all'inguine sono grandi come piselli. Esiste contrattura.

6 giugno 1910. — Necroscopia. Al ginocchio si notano tasche ascessuali periarticolari e porzioni necrotico-caseose sparse lungo i muscoli della coscia che appare scura, livida. Esiste la contrattura. Glandole inguinali fortemente ingrossate. Il torace mostra il cuore in diastole, i polmoni sono disseminati di grossi tubercoli. Il fegato è tutto ripieno di granulazioni. La milza è enorme e misura 5 centimetri di lunghezza, anch'essa tutta seminata di tubercoli. Grosse glandole mesenteriche. Si asportano porzioni di ogni organo per farne preparati.

Esame microscopico di un ganglio inguinale. — Esaminando a piccolo ingrandimento il ganglio che appare di notevole proporzione si nota subito che per tutta la sua estensione è costituito da sostanza in massima parte amorfa, la colorazione non è uniforme, dove più intensa, dove percettibile appena, tanto da conferire al preparato un aspetto variegato. Verso un polo della glandola si nota una traccia di struttura glandolare.

Le zone scure sono costituite da ammassi di cellule rotonde, in mezzo alle quali si trovano detriti e granuli fortemente colorati. Tali ammassi a volta sono disposti a forma circolare intorno ad una zona chiara in mezzo alla quale si vedono frequentemente delle cellule giganti.

In nessuna parte si vedono cellule fusiformi, nè formazione di tessuto fibrillare. La capsula leggermente ispessita. Accanto a questo ganglio se ne trova un altro cogli identici caratteri.

V serie di esperienze.

Con questa serie di esperimenti ci proponemmo di studiare comparativamente la virulenza della tubercolosi negli animali irradiati e non irradiati. A questo scopo facemmo inoculazioni nella cavità peritoneale di cavie sane con frammenti di glandola e di ossa del ginocchio di cavie tubercolose (4 animali per serie).

Riassumiamo brevemente gli esperimenti:

10 giugno 1910. — (Esp.: 21, 22, 23, 24). S'inoculano nella cavità peritoneale a due cavie dei frammenti di glandole inguinali estirpate alla cavia n. 19 (IV serie) e ad altre due cavie dei frammenti di ossa articolari appartenenti allo stesso animale. Uno di questi ultimi animali muore il 3 luglio; alla autopsia si trova una tubercolosi diffusa e gravissima di tutte le glandole addominali e toraciche.

Gli altri animali ebbero una sopravvivenza di 30-40 giorni e presentarono le caratteristiche di una tubercolosi viscerale diffusa.

Inoculazioni endoperitoneali con materiale tubercolare tolto alle cavie irradiate una sola volta.

10 maggio 1910. (Esperienza 25-26). — Inoculazione con frammenti di glandole inguinali escisse al n. 13. I due animali sono ancora viventi, presentano solo glandole tumefatte e piuttosto dure in corrispondenza degli inguini.

10 giugno 1910. (Esperienze 27-28). — Inoculazione a due cavie sane di frammenti di ossa articolari del ginocchio tolti al n. 14. Uno di questi animali (n. 27) viene ucciso il 12 luglio. All'autopsia si notano tre glandule grosse come piselli all'inguine sinistro, due un poco più grosse all'inguine destro. Ai lati della apofisi ensiforme aderiscono due glandole grosse come piselli, dietro allo sterno un pacchetto di glandole grosse come un fagiuolo. Un altro pacco un poco giù grosso è formato dalle glandole peribronchiali. Vi sono inoltre glandole disseminate sull'omento e sul mesenterio, sul fegato tre o quattro noduli tubercolari, la milza di colorito rosso-scuro bernoccoluta, disseminata di tubercoli, gli altri organi normali. L'altro animale (n. 28) vive in buone condizioni di salute generale, presenta solo numerose glandole tumefatte in corrispondenza degl'inguini.

Inoculazioni endoperitoneali con materiale tubercolare tolto alle cavie irradiate due volte.

7 maggio 1910. (Esperienze 29-30). — Inoculazione con frammenti di glandole tolte al n. 15. In uno di questi animali ucciso dopo un mese non si trova traccia di tubercolosi nè glandulare nè viscerale, l'altro animale (n. 30) è ancora vivente con ingorghi glandulari agl'inguini.

7 maggio 1910. (Esperienze n. 31-32). — Inoculazione con frammenti di glandole tolte al n. 16. Uno di questi animali (31) viene ucciso il 14 luglio. Si trovano glandole inguinali ingrossate, pochi tubercoli nell'omento e nei polmoni.

10 giugno 1910. (Esperienze 33-34). — Inoculazione con frammenti ossei tolti al ginocchio della cavia 15. Si uccide l'animale dopo un mese. In corrispondenza all'inguine sinistro si trovano glandole grosse come piselli, dure, non caseificate, non aderenti, all'inguine destro glandole in egual numero ma più piccole. Dietro lo sterno due glandole grosse come fagioli, dure non caseificate. La milza è di colorito roseo con piccole chiazze puntiformi di colorito più chiaro. L'altro animale (34) è ancora vivente col solito ingorgo delle glandole inguinali.

Riassunto e critica delle esperienze.

I risultati da noi ottenuti sono tutti riferiti a gruppi di cavie inoculate con la emulsione di cultura tubercolare dello stesso stipite. In genere l'animale inoculato nel modo su descritto, per uno spazio di tempo che oscilla dai 15 ai 20 giorni, non presenta alcun fenomeno notevole nella regione lesa; poi, contemporaneamente ad un modico turgore, si presenta una posizione in contrattura dell'arto, alterazioni che vanno sempre più aumentando fino a divenire molto cospicue verso i 40-50 giorni.

Solo dopo circa un mese, notansi all'inguine quando una, quando più glandole linfatiche che crescono di volume e sono dure e pastose. In genere la lesione del

ginocchio a questo periodo non ha invaso le cartilagini d'incrostazione nè le ossa, soltanto si avverte macroscopicamente una iperemia intensa del periostio che riveste le epifisi ossee. Le granulazioni tubercolari invece invadono i tessuti capsulari e pericapsulari, associandosi costantemente ad uno o più ascessi contenenti masse poltacee giallo chiare che avvolgono l'articolazione e la deformano notevolmente. Le glandole linfatiche inguinali, assai tumefatte, che si sono esaminate al microscopio, presentano le caratteristiche dell'invasione tubercolare.

La struttura normale del tessuto linfatico è scomparsa; dapprima le glandole si presentano occupate o tutte o in parte da ammassi di cellule endotelioidi, fortemente colorate, nei quali talora si riscontra una cellula gigante, in seguito si osserva la distruzione e la necrosi caseosa delle porzioni centrali, e nella capsula che circonda la glandola, quasi mai abbiamo potuto osservare la più lieve reazione; solo qualche volta questa reazione si vede, ma in proporzione assai modesta. Con le colorazioni specifiche furono cercati e trovati i bacilli di Koch in queste glandole; in ogni caso però non si è mai dimostrata la presenza di altri germi, i quali avrebbero potuto svisare i fatti e prestarsi ad interpretazioni erronee. Per accertarci che l'animale fosse realmente tubercoloso abbiamo voluto averne sempre l'assicurazione anche mediante la prova biologica e culturale, la prima servendoci anche a determinare il grado di virulenza dell'infezione. L'esame culturale fatto su agar glicerinato, per strisciamento dei prodotti contenuti nelle sacche marciose delle glandole che ci servivano per inoculare nel peritoneo le cavie di controllo, si è dimostrato sempre negativo. Invece l'inoculazione di glandole o di porzioni di elementi articolari ammalati e spezzettati nel peritoneo delle cavie di controllo diede sempre luogo a tubercolosi generalizzata dell'animale, uccidendolo entro 30-40 giorni circa.

Negli animali sottoposti alla irradiazione con la tecnica indicata in principio l'evoluzione ed i reperti anatomo-patologici furono ben differenti.

La sopravvivenza degli animali irradiati è stata sempre sensibilmente superiore a quella degli animali non irradiati; la differenza è stata considerevole per gli animali irradiati due volte, due dei quali sono ancora viventi (8-6 mesi dopo l'inoculazione).

Le glandole risentono con grandissima rapidità l'azione dei raggi, diminuendo di volume ed aumentando di consistenza; dopo alcuni mesi sono appena palpabili.

La miglioria nella lesione del ginocchio si manifesta con una diminuzione della contrattura e dopo parecchi mesi con una leggera detumefazione.

Interessantissimo è stato l'esame anatomo-patologico delle glandole linfatiche studiate comparativamente negli animali irradiati e non irradiati. Nelle cavie appartenenti alla prima serie di esperienze i reperti delle due specie di glandule non hanno presentato differenze sensibili, probabilmente per la poca intensità della irradiazione usata e per il breve periodo di sopravvivenza. Questo fenomeno è di grande interesse teorico come vedremo in seguito.

Negli esperimenti della seconda e terza serie invece il reperto anatomico degli animali irradiati differisce notevolmente da quello degli animali non irradiati; nei

primi la glandola subisce una trasformazione fibrosa che avvolge completamente il tubercolo: nelle glandole delle cavie non irradiate manca qualsiasi traccia di neoformazione connettivale. La tubercolosi degli animali irradiati è assai meno grave e diffusa e nelle cavie irradiate due volte non va oltre le glandole inguinali. Le esperienze di controllo collimano perfettamente con i dati suesposti. Le inoculazioni endoperitoneali fatte con materiale tubercoloso di cavie irradiate ha dato luogo ad una tubercolosi assai mite cosicchè 5 di tali animali sono ancora viventi (4-5 mesi dopo l'inoculazione), mentre le cavie inoculate con materiale non irradiato morirono dopo 30-40 giorni con tubercolosi diffusa a tutti i visceri.

Meccanismo d'azione dei raggi X.

Le esperienze surriferite dimostrano nel modo più luminoso l'azione favorevole dei raggi X sulla tubercolosi sperimentale delle articolazioni e delle glandole. Questo resultato era da aspettarsi per chi conosca i resultati della esperienza clinica; giova ora indagare se dai nostri esperimenti è possibile trarre qualche deduzione sul meccanismo d'azione dei raggi.

Le opinioni degli autori a questo proposito non sono concordi. Ciò dipende certamente dal fatto che i lavori sperimentali su questo argomento sono assai scarsi. Anzi sulla radioterapia delle artropatie sperimentali non ci risulta che esista alcun lavoro: sulla radioterapia delle adenopatie tubercolari ci sono note le esperienze del Mühsam comparse nel 1898.

I risultati da noi ottenuti sono assai più decisivi di quelli riferiti dal Mühsam. Gli animali da lui inoculati ed irradiati vissero solo in media 16 giorni di più di quelli non irradiati; egli osservò un incapsulamento della tubercolosi al luogo dell'inoculazione ed una minore estensione agli organi interni: il Mühsam non praticò esami microscopici. I nostri animali inoculati e irradiati hanno avuto invece una sopravvivenza di parecchi mesi, alcuni sono sempre viventi. Fanno eccezione gli animali della prima serie di esperimento che vissero solo 15 giorni di più degli animali non irradiati ad eccezione della cavia n. 4. I resultati di questa serie di esperienze si avvicinano a quelli ottenuti dal Mühsam probabilmente per la insufficienza delle dosi adoperate.

Il Mühsam non accenna nel suo lavoro nè alla qualità, nè alla quantità di raggi usati: è da notare però che egli fece le sue esperienze nel 1898, quando cioè la tecnica radiologica era ben lontana dall'attuale perfezione.

Sul meccanismo di azione dei raggi possono discutersi tre ipotesi.

I. O i raggi hanno un'azione diretta distruttiva sulle cellule tubercolari;

II. O il processo di sclerosi provocata dalla irradiazione costituisce un ambiente poco favorevole per la vitalità del bacillo;

III. O i raggi hanno azione diretta sul bacillo uccidendolo o diminuendone la virulenza.

I. La prima ipotesi è sostenuta dallo Scholtz; egli osservò degenerazione delle cellule epitelioidi e stabilì che per i processi degenerativi delle cellule tubercolari

e per i processi di flogosi nelle vicinanze il tubercolo scompare. Che i raggi abbiano un'azione sul tessuto di granulazione è ammesso anche dal Kienböck, il quale però afferma che « la radiosensibilità dei linfomi tubercolari non è molto elevata » e consiglia perciò irradiazioni energiche.

Le nostre esperienze dimostrano che il tessuto della granulazione tubercolare è infinitamente più resistente all'azione dei raggi del tessuto adenoide; difatti in molte glandole, nelle quali il tessuto adenoide era completamente scomparso e sostituito da tessuto connettivo, abbiamo potuto osservare moltissime cellule del tubercolo ben conservate e ben colorate. Particolarmente istruttiva a questo riguardo è l'osservazione della cavia 16 (v. tavola). Oltre di che mai abbiamo potuto osservare nelle granulazioni tubercolari delle forme che accennassero a una neoformazione connettivale (cellule fusiformi, fibrille).

Ciò del resto non ci sembra in disaccordo colle leggi ben note sull'azione biologica dei raggi X, messe in luce principalmente dal Bergonié e dal Tribondeau: i raggi esercitano a preferenza la loro azione sui tessuti giovani ed in via di rapido sviluppo e di continuo rinnovamento. Ora il tubercolo rappresenta un prodotto ad accrescimento rapido, ma limitato, e ben differente quindi dai tumori maligni il cui accrescimento, per così dire, non ha limiti e dai tessuti adenoidi, sempre in via di continua e rapida rinnovazione.

II. Assai più logica ci sembra la seconda ipotesi. Che i raggi X producano sclerosi dei gangli è un fatto già accertato dall'osservazione clinica ed è indubitato che tale sclerosi deve rappresentare non piccola parte nel processo di guarigione, poichè è appunto la sclerosi il processo per il quale si verifica talvolta la guarigione spontanea. I bacilli non trovano più nel tessuto sclerosato un mezzo nutritivo sufficiente, di qui la loro morte (Kienböck). Anche l'Iselin dà molto peso alla sclerosi dei tessuti. Egli dopo aver dichiarato che il trattamento radioterapico della tubercolosi non ha fondamento scientifico, suppone che gli elementi epitelioidi vengono danneggiati e che il tessuto di granulazione si trasformi in connettivo cicatriziale nel senso della guarigione naturale. Dalle nostre esperienze risulta in modo evidente che la sclerosi delle glandole si fa a spese delle regioni non invase dal processo tubercolare: si ha prima distruzione delle cellule linfatiche (già dimostrata sperimentalmente dall'Heinecke) e secondariamente proliferazione delle cellule connettivali dello stroma della glandola fino alla formazione di tessuto connettivo adulto. In molti gangli così sclerosati è possibile riconoscere dalla forma e dalla disposizione dei fasci connettivali la forma e la disposizione grossolana dei follicoli linfatici, il che dimostra che i follicoli sclerosati non erano stati evidentemente la sede di un processo tubercolare, che li avrebbe distrutti *in toto*: del resto l'azione sclerotizzante dei raggi X è stata bene accertata sperimentalmente in alcuni organi sani (reni), mai, a quanto ci risulta, sul fegato. Noi invece abbiamo osservato una vera forma di cirrosi epatica con neoformazione di canalicoli biliari. È questo ultimo un reperto nuovo per la interpretazione del quale sono necessari nuovi esperimenti. Il fatto osservato è tanto più interessante in quanto gli autori che si sono occupati dell'azione dei raggi Röntgen sul fegato, hanno notato oltre la degenerazione e l'atrofia delle cellule epatiche, anche l'atrofia e la caduta degli

epiteli dei canalicoli biliari che invece nel nostro caso erano ben conservati. Che nel nostro caso la cirrosi fosse dovuta all'azione dei raggi si può desumere dal fatto che essa anche macroscopicamente era ben evidente nelle parti del fegato, non protette dalle coste e dallo sterno: tali regioni spiccano per il loro colorito giallo chiaro sulle parti vicine nascoste sotto l'arco costale.

Riassumendo, i raggi X hanno dimostrato nei nostri esperimenti un'azione sclerotizzante delle più manifeste sulle glandole linfatiche, ed è certamente a tale azione che deve almeno in parte attribuirsi l'evoluzione assai più benigna della tubercolosi negli animali irradiati. Ma se tale azione sclerotizzante può spiegare l'attenuazione della tubercolosi glandolare, non può darci luce per spiegare l'attenuazione della tubercolosi articolare. Difatti nei nostri esperimenti (forse per la brevità del tempo) non abbiamo notato sclerosi dei tessuti articolari, che pure nell'uomo è frequentissima. Anzi è a tale processo di sclerosi, provocato e favorito dai raggi, che Iselin attribuisce i buoni resultati da lui ottenuti nelle artropatie tubercolari dell' uomo.

III. Appare dnnque come molto fondata la ipotesi di un'azione diretta dei raggi sui bacilli tubercolari.

Le esperienze condotte dagli autori per studiare l'azione dei raggi sulle culture *in vitro* hanno dato resultati contradittori. Il Lortet e Genoud e successivamente Luraschi, Fiorentino e Jastram, osservarono un'attenuazione delle culture tubercolari, mentre il Pott aveva ottenuto resultati negativi.

Nella prima serie dei nostri esperimenti noi abbiamo osservato che la sopravvivenza degli animali irradiati è stata sensibilmente superiore a quella degli animali non irradiati, non ostante che nelle glandole di tali animali mancassero fatti evidenti di neoproduzione connettivale (verosimilmente per la brevità del tempo e per le dosi più piccole adoprate).

Inoltre i resultati ottenuti colla inoculazione di tessuti articolari irradiati collimano perfettamente con quelli osservati per mezzo della inoculazione delle glandole. Nelle due serie di esperimenti la tubercolosi provocata si è rivelata infinitamente più benigna di quella osservata in seguito alla inoculazione di tessuti non irradiati. Ora se può invocarsi la sclerosi delle glandole come causa di attenuazione dei bacilli in esse contenuti, non può riconoscersi un simile meccanismo per l'attenuazione dei bacilli provenienti dai tessuti articolari e periarticolari che non presentavano traccia di processi sclerotici.

Notiamo infine come i resultati riferiti siano stati ottenuti pressochè costantemente con delle dosi di raggi compatibili con la integrità della pelle. Ciò dimostra non del tutto esatta l'affermazione del De Wetterer, il quale ammette un'azione reale dei raggi X sulle culture, ma ritiene che praticamente tale azione non sia degna di considerazione, poichè la dose necessaria alla morte dei microrganismi è molto più alta della dose massima tollerabile senza danno dei tessuti. Per conseguenza l'azione curativa dei raggi X nei processi infettivi non potrebbe basarsi sulla distruzione dei microrganismi nè sulla disinfezione dei tessuti. Certamente non possiamo senz'altro applicare alla patologia umana i resultati dei nostri esperimenti, specialmente per le glandole situate profondamente, ma per le glandole superficiali

noi possiamo applicare col sistema così detti dei fochi incrociati delle dosi anche più energiche di quelle adoprate nei nostri esperimenti, con le quali, come questi dimostrano, può sperarsi un'attuazione della virulenza dei bacilli, il che praticamente non è trascurabile.

Conclusioni.

I. I nostri esperimenti confermano la ben nota azione favorevole dei raggi X sulle adeniti e sulle artropatie tubercolari.

II. I raggi X alle dosi da noi usate (20 unità H) hanno virtù di limitare il processo tubercolare alla articolazione inoculata e alle glandole dell'inguine corrispondente, ma non sterilizzano completamente i tessuti sede del processo tubercolare, perchè questo si è riprodotto costantemente negli animali sani inoculati con frammenti di tessuti articolari e di glandole tubercolose.

III. La tubercolosi riprodotta con la inoculazione dei tessuti irradiati è tanto più grave quanto più debole fu la irradiazione usata; è gravissima e rapidamente mortale negli animali inoculati con tessuti non irradiati.

IV. Gli effetti benefici della irradiazione sono dovuti in parte ad un'azione diretta sui bacilli, in parte alle cattive condizioni di vita create al bacillo dalla sclerosi che avvolge ed isola completamente le masse tubercolari.

V. Tale processo di sclerosi non si forma a spese dei tessuti di granulazione tubercolare, ma dello stroma stesso dei follicoli linfatici sani.

Roma, 10 agosto 1910.

II.

OSPEDALE SAINT-ANTOINE DI PARIGI, SEZIONE MEDICA
diretta dal prof. VAQUEZ

Sul rumore detto presistolico e sullo sdoppiamento del secondo tono nella stenosi mitralica

per il dott. CESARE PEZZI, Milano.

Da Gairdner in poi la grande maggioranza degli autori ammette che il rumore presistolico della stenosi mitralica sia dovuto alla contrazione dell'orecchietta, la quale forza il sangue attraverso un orificio ristretto. Solo un piccolo numero di clinici, tra i quali Barclay e Dickinson, nega la realtà di un tale meccanismo e ammette invece che il rumore non sia presistolico, ma sistolico e legato alla contrazione ventricolare. Barclay, in uno studio ragguardevole dei rumori cardiaci presistolici, basandosi su diverse considerazioni e sul fatto che il rumore presistolico della stenosi mitralica coincide con l'urto della punta, ammette ch'esso sia dovuto all'inizio della contrazione ventricolare in seguito al passaggio del sangue attraverso il condotto mitralico patologico. Il rumore seguente, o primo tono normale del cuore,

sarebbe invece il risultato della contrazione ulteriore del ventricolo. Dickinson, in base a un ragionamento del tutto analogo, condivide l'opinione di Barclay.

Lo scopo del nostro lavoro è d'appoggiare l'origine sistolica, ventricolare del rumore in questione e di spiegare minutamente le condizioni fisiche che possono produrlo. Ma per evitare ogni confusione ci sembra necessario ripetere che noi non consideriamo che il rumore detto presistolico, visto che quello percettibile a volte dopo il secondo tono normale del cuore e che presenta sempre un certo carattere soffiante, per quanto a timbro variabile secondo le circostanze, è, senza contestazione possibile, d'origine diastolica. Alcune considerazioni ci sembrano pure necessarie prima d'esporre la nostra interpretazione. Noi abbiamo mostrato in un lavoro, pubblicato in questo giornale, che il primo tono del cuore non può aver luogo all'inizio della sistole ventricolare ma più tardi e esattamente alla fine del periodo di chiusura, *Verschlusszeit* o *Anspannungszeit* degli autori tedeschi, quando il ventricolo apre le valvole semilunari. Il passaggio brusco del sangue determina una scossa per un fenomeno analogo al rinculo del fucile dopo la scarica, scossa la quale, comunicata alle valvole atrio-ventricolari, produce il primo tono cardiaco. Noi abbiamo detto fenomeno analogo per non indicare in modo assoluto il meccanismo fisico della scossa, sia che quest'ultima risulti del tutto paragonabile a quella che si realizza nelle armi da fuoco, oppure ch'essa sia dovuta a una perturbazione nell'equilibrio delle pressioni alle quali erano sommesse le molecole sanguigne prima della apertura delle valvole sigmoidi. In questo caso, cedendo le pareti ventricolari alla fine del periodo di chiusura dal lato delle valvole sigmoidi, si produrrebbe bruscamente una pressione più energica sulle altre parti del ventricolo, pressione la quale per il fatto della contrazione violenta del cuore a questo momento della sistole, non può esercitarsi in modo elettivo che sopra una regione passiva, dal lato cioè delle valvole atrio-ventricolari. Queste valvole, essendo tese, vibreranno in seguito alla scossa ricevuta d'onde il primo tono cardiaco più sordo del secondo, se si considera la più grande superficie valvolare messa in vibrazione. Il nostro modo di vedere, basato su delle considerazioni teoriche, troverebbe una conferma nelle esperienze di Kahn, almeno per ciò che riguarda il momento in cui si colloca il primo tono. Questo autore infatti, servendosi della registrazione simultanea dell'eletrocardiogramma e dei toni cardiaci, secondo il metodo d'Einthoven, avrebbe trovato che il primo tono cade nell'intevallo compreso sull'elettrocardiogramma tra le punte R e T, nel momento cioè in cui si manifesta l'attività della pompa cardiaca o in altre parole, nel momento in cui le valvole sigmoidi aperte lasciano passare il sangue nell'aorta e nell'arteria polmonare. Basandoci su delle considerazioni teoriche e cliniche noi abbiamo pure supposto l'esistenza probabile d'un meccanismo compensatorio tra la pressione aortica e la pressione polmonare nel senso che la diminuzione dell'una determinerebbe un aumento dell'altra e viceversa. Visto però il rapporto presso a poco di 3 a 1, secondo Marey, tra la pressione generale e la pressione polmonare, le differenze di pressione nei due sistemi si realizzerebbero secondo il rapporto suddetto.

L'asserto che il primo tono del cuore si produrrebbe alla fine del periodo di chiusura e che esisterebbe forse un meccanismo compensatorio tra la pressione

aortica e la pressione polmonare, ci ha condotti a una interpretazione del ritmo di galoppo, conforme all'ipotesi di Sibson. Infatti, se il primo tono ha luogo alla fine del periodo di chiusura, ogni tono o rumore che può precederlo più o meno immediatamente non si produce di necessità durante la fase diastolica ventricolare. Esso può invece prodursi a un momento che corrisponde alla sistole iniziale afona. Così nel caso di ritmo di galoppo sinistro il primo tono del ritmo sarebbe dovuto alla vibrazione delle valve tricuspidali, la quale precede la vibrazione delle valve mitrali. Il ritardo nella vibrazione mitrale sarebbe il risultato di una durata più lunga del periodo di chiusura nel ventricolo sinistro in seguito alle resistenze periferiche aumentate dall'arterio-sclerosi diffusa o dalla nefrite cronica interstiziale. Il prolungamento di questo stesso periodo sarebbe in parte legato a una diminuzione della forza di riserva del cuore, diminuzione che è la conseguenza di una lotta da lungo sostenuta o che si produce in modo transitorio, quando il cuore deve rispondere subitamente a un lavoro superiore. E infatti d'uso corrente in clinica sottomettere il malato a degli sforzi muscolari per far meglio apparire un ritmo di galoppo poco evidente. Ma nessun motivo può invece aumentare la durata del periodo di chiusura nel ventricolo destro, la pressione polmonare non essendo accresciuta, essendo anzi probabile ch'essa sia diminuita, visto il meccanismo compensatorio da noi invocato. Il ritmo di galoppo sinistro sarebbe dunque il risultato d'una dissociazione tra il primo tono del ventricolo destro e il primo tono del ventricolo sinistro, la vibrazione della tricuspide anticipando sulla vibrazione della mitrale. È evidente pure che una tale dissociazione non implica l'idea d'una emisistolia, visto che la sistole è sincrona nei due ventricoli e che la dissociazione del tono mitralico e tricuspidale è solo l'effetto dell'asincronismo nell'apertura delle valvole sigmoidi aortiche e polmonari. Il ritmo di galoppo che si può riscontrare in certe malattie acute, nelle quali la pressione aortica diminuisce e la pressione polmonare aumenta, sarebbe dovuto al medesimo meccanismo. In questo caso però la vibrazione della mitrale precederebbe la vibrazione della tricuspide e il ritmo realizzato sarebbe un ritmo di galoppo destro.

***

Dopo queste considerazioni preliminari, necessarie, noi potremo esporre più facilmente l'interpretazione nostra del così detto rumore presistolico della stenosi mitralica il quale, per dirlo fin d'ora, sarebbe a nostro avviso sistolico e dovuto alla vibrazione mitralica anticipata. In altre parole, il rumore presistolico o il ritmo ch'esso realizza, astrazione fatta dell'impressione uditiva differente che vi apporta la presenza dello sdoppiamento del secondo tono, è un tipo di ritmo di galoppo destro. Per accordo generale il rumore presistolico non è simile al rumore di soffio che suole accompagnare le malattie delle valvole o degli orifici del cuore. Gli autori francesi adoperano l'espressione di *roulement* volendo così fissare una differenza tra l'impressione acustica del rumore in questione a quella del rumore di soffio e Sahli dal canto suo si serve del termine di *präsystolischer Ton.* « Esso è generalmente corto, brusco e sembra finisca nel primo tono, a volte comincia un po' prima ed

leggermente prolungato ». Abbiamo preso tutti questi caratteri dal libro di Mackenzie, l'autorità del quale è ben conosciuta nel campo della patologia cardiaca. Ora la pressione aortica è spesso inferiore alla normale, la pressione polmonare invece molto più alta nelle stenosi mitraliche d'un certo grado. Ne segue che il periodo di chiusura durante la sistole del ventricolo sinistro è più corto di quello corrispondente nel ventricolo destro e che il primo tono del ventricolo sinistro precede il primo tono del ventricolo destro. Il rumore, così detto presistolico non sarebbe dunque altra cosa che la vibrazione mitralica anticipata. Esso è secco e brusco in seguito alle alterazioni patologiche delle valve mitrali e quando pare leggermente soffiante devesi ammettere che una lieve insufficienza accompagna la stenosi.

Se noi analizziamo il meccanismo invocato dai partigiani dell'origine auricolare del rumore presistolico è facile accorgersi come esso non resista alla critica. La teoria auricolare del rumore in questione non può invocare nella sua genesi che due modalità differenti. Il rumore sarebbe dovuto o alla contrazione stessa dell'orecchietta che diventa percettibile o al sangue che passa sotto pressione attraverso un orificio ristretto. Laprima interpretazione non è ammissibile. Noi abbiamo mostrato nel lavoro, al quale fu già fatto allusione, che la contrazione ventricolare come fattore acustico non è possibile o almeno non è percettibile dai nostri sensi uditivi. Ciò deve pure accadere per la sistole auricolare più corta e meno energica di quella del ventricolo.

Possiamo inoltre aggiungere che i ventricoli si trovano più direttamente in rapporto con la parete toracica, mentre le orecchiette sono situate più profondamente e sono ricoperte dalle lamine polmonari. Per conseguenza, se il rumore di contrazione o tono muscolare dei ventricoli non è percettibile, a più forte ragione non sarà percettibile il tono di contrazione dell'orecchietta. La seconda modalità suppone che il rumore presistolico sia dovuto alla vena liquida realizzata dal passaggio del sangue attraverso un orificio ristretto. Questa spiegazione pure non è accettabile, visto che il rumore prodotto dal passaggio del sangue da un orificio ristretto in una cavità più grande è sempre e sopratutto un rumore di soffio.

In qualche caso di stenosi mitralica, come rileva giustamente Mackenzie, il rumore presistolico non si termina bruscamente nel primo tono, ma ne è separato da un intervallo molto breve. Una tale constatazione uditiva si tradurrebbe sul tracciato giugulare mediante un ritardo tra l'onda *A* e l'onda *C* che sarebbe spiegato da un passaggio ipotetico più lento dello stimolo dall'orecchietta al ventricolo. Nella stenosi mitralica l'onda *C* sul tracciato giugulare non è dovuta in modo speciale al polso carotideo, piuttosto piccolo, ma alla scossa ricevuta dalle valve tricuspidali distese alla fine del periodo di chiusura, quando il ventricolo destro apre le valve sigmoidi polmonari. La scossa tricuspidale trasmessa alle vene giugulari attraverso le pareti dell'orecchietta e della cava superiore, produrrebbe l'onda *C* nel flebogramma. Noi invochiamo nell'origine dell'onda *C* la teoria ventricolare ammessa dai fisiologisti e sopratutto la teoria difesa del prof. Bard. Questo autore sostiene infatti, con argomenti che non ci è possibile di riassumere qui, che l'onda *C* è dovuta alla vibrazione della tricuspide. « Necessitando per prodursi una contrazione ventricolare abbastanza forte, essa non avrebbe luogo all'inizio della sistole, ma più tardi, alla fine forse del periodo di chiusura, ben poco avanti l'apertura

delle valve sigmoidi polmonari ». Per parte nostra noi ammettiamo, d'accordo con il prof. Bard, che l'onda *C* del flebogramma sia legata alla scossa tricuspidale, molto forte del resto nella stenosi mitralica se si considera l'iperattività del ventricolo destro. Ma, visto il meccanismo da noi indicato nella produzione del primo tono cardiaco, la vibrazione tricuspidale si produrrebbe al momento stesso in cui s'aprono le valve sigmoidi polmonari. La scossa necessaria alla vibrazione dell'apparecchio valvolare non può prodursi infatti in un altro momento, perchè se a una certa fase del periodo di chiusura il sangue è sottoposto a una pressione notevole, nessuna scossa è tuttavia possibile. Il periodo di chiusura più lungo nel ventricolo destro determina un ritardo nella produzione della scossa e in conseguenza un ritardo tra l'onda *A* e l'onda *C*. L'ipotesi d'una interruzione atrio-ventricolare o d'un *auriculo-ventricular block* secondo Mackenzie, non presenterebbe alcuna obbiezione se l'onda *C* corrispondesse esattamente all'inizio della sistole. Ma sia che si accetti la teoria carotidea di Mackenzie o la teoria del professor Bard, l'onda *C* segna sul tracciato giugulare non l'inizio della sistole ma la fine del periodo di chiusura.

Il ritardo *A-C* ci sembra invece una prova indiretta del nostro asserto. La dissociazione tra il primo tono del ventricolo sinistro e quello del ventricolo destro in simili casi di stenosi mitralica sarebbe allora meglio realizzata sia per il fatto d'una stenosi molto accentuata, che determina una ipertensione notevole nel circolo polmonare, sia per il fatto d'una diminuzione nella forza di riserva del ventricolo destro.

Questi due fattori isolati e ancor meglio associati produrrebbero un prolungamento ancora più manifesto del periodo di chiusura nella sistole ventricolare destra. Nei casi in cui l'ipertensione polmonare meno intensa e l'energia contrattile del ventricolo destro determinano un prolungamento meno notevole nel periodo di chiusura, lo sdoppiamento sarà meno evidente e il rumore così detto presistolico sembrerà continuarsi nel primo tono. Nei casi infine in cui la stenosi poco accentuata darà luogo a un ritardo minimo nella durata dello stesso periodo di chiusura, l'orecchio non potrà percepire lo sdoppiamento e il primo tono si presenterà più secco, più vibrato, più lungo del tono normale. La teoria auricolare non può spiegarci tutte queste modalità differenti se si riflette che la sistole dell'orecchietta presenta una durata di $^1/_{10}$ di secondo o leggermente superiore. Ora questa durata è tale che i nostri sensi uditivi sarebbero sempre in grado di separare nettamente il tono auricolare, se avesse luogo, dal tono dei ventricoli.

Mackenzie è dell'avviso che la sistole dell'orecchietta sia la causa del rumore presistolico. Per questo autore eminente ciò sarebbe provato specialmente dal fatto che « con la comparsa della forma ventricolare del polso venoso sparirebbero tutti i segni evidenti d'una sistole auricolare, come per esempio la scomparsa d'un rumore presistolico mitralico o tricuspidale nel caso d'una stenosi mitralica o tricuspidale, la scomparsa nel tracciato della punta del cuore della contrazione dovuta all'orecchietta destra o sinistra ». Si possono fare delle riserve sul valore attribuito alla scomparsa del sollevamento che segna sul tracciato cardiografico la contrazione auricolare visto ch'esso manca sovente in molti tracciati della punta. L'affermazione

poi che il rumore presistolico scompaia ogni qualvolta la stenosi mitralica s'accompagna al ritmo ventricolare o nodale ci sembra molto contestabile.

A parte l'interpretazione del meccanismo che può presiedere alla sua formazione, il ritmo nodale è un segno rivelatore della tonicità cardiaca depressa e in modo particolare di quella del ventricolo destro il quale, nella stenosi mitralica, sopporta tutte le spese della malattia. In queste condizioni le vibrazione della tricuspide essendo troppo debole per dar luogo al primo tono del ventricolo destro, non ci sarà possibile di percepire che il primo tono del ventricolo sinistro, il cui potere contrattile ancora sufficiente provoca la vibrazione mitralica.

L'insufficienza della tricuspide frequente pure in simili circostanze, sarà un altro ostacolo alla vibrazione valvolare. Nè segue che il solo tono possibile a intendersi è, secondo l'interpretazione nostra, quello legato alla vibrazione mitralica o il così detto rumore presistolico, il quale non è in nessun modo scomparso. Questa interpretazione a noi sembra ricevere una conferma indiretta da Mackenzie stesso quando constata che nella stenosi mitralica accompagnata da ritmo nodale, il primo tono si modifica e diventa un tono secco, molto corto. Questi caratteri sono precisamente quelli del così detto rumore presistolico.

***

Ma un altro argomento d'una importanza non lieve parla ancora in favore del nostro modo di vedere. È noto quale sia la frequenza nella stenosi mitralica dello sdoppiamento del secondo tono e come la maggioranza degli autori lo consideri quale un segno caratteristico, pressochè patognomonico. Ora di tutte le teorie emesse per interpretare lo sdoppiamento del secondo tono, nessuna ci sembra soddisfacente in modo completo. Le considereremo dunque successivamente sforzandoci, dopo un esame critico, d'indicarne una che risponda a una spiegazione plausibile. Queste teorie si riducono a tre: la teoria che interpreta lo sdoppiamento mediante una precessione del tono aortico sul tono polmonare, la teoria opposta che invoca la precessione del tono polmonare sul tono aortico e la teoria difesa in Germania da Neukirch, in Italia da Petrazzani, in Francia da Tripier e Devic e dal professore Bard, secondo la quale non si tratterebbe più d'uno sdoppiamento ma d'un raddoppiamento.

Per parte nostra noi siamo pure dell'avviso che nella stenosi mitralica lo sdoppiamento del secondo tono sia dovuto al tono aortico, il quale anticipa sul tono polmonare. Il meccanismo di questa precessione ci sembra però insufficientemente dimostrato. Non basta infatti il dire che l'aumento della pressione nel piccolo circolo determina un ritardo nella chiusura delle valve sigmoidi polmonari, il fenomeno contrario sembrando più probabile, se ci si limitasse a questa semplice considerazione. Non è più esatto spiegare, come lo fa Geigel, il ritardo del tono polmonare mediante una sistole prolungata del ventricolo destro in seguito a una più grande quantità di sangue che lo stesso ventricolo dovrebbe lanciare. L'asserto che il ventricolo destro sia riempito da una quantità di sangue maggiore di quella

del ventricolo sinistro è un errore fisiologico, il riempimento del ventricolo destro essendo strettamente legato alla quantità di sangue lanciata dal ventricolo sinistro, quando non vi siano segni d'insufficienza cardiaca. Se si riflette che nella stenosi mitralica il ventricolo sinistro lancia ad ogni sistole un'ondata sanguigna inferiore alla normale in conseguenza dell'imperfetta replezione diastolica, risulterà manifesto che il ventricolo destro non sarà sovraccarico, ma dovrà solo compiere una sistole più energica, dato l'ostacolo ch'esso incontra nel piccolo circolo. E poichè la stenosi mitralica non si stabilisce immediatamente, l'ipertrofia ventricolare non è una ipertrofia preceduta da dilatazione, ma una ipertrofia diretta, concentrica, secondo la vecchia espressione anatomo-patologica, almeno durante la fase d'adattamento. Non si può infine ammettere nella forma adoperata da Geigel una più lunga durata della sistole ventricolare destra, visto che ciò determinerebbe un asincronismo nella durata delle sistoli e delle diastoli dei due ventricoli.

Sahli spiega la precessione del tono aortico appoggiandosi sul fatto che nella stenosi mitralica in seguito al ritardo nel riempimento del ventricolo sinistro durante la diastole, la differenza di pressione tra l'aorta e il ventricolo, causa della tensione brusca delle valvole aortiche, si produrrebbe più presto, d'onde il tono aortico che anticipa sul tono polmonare. A questa ipotesi si può obbiettare che la differenza di pressione tra l'aorta e il ventricolo non ha luogo all'inizio della diastole e che quest'ultima non è la causa del secondo tono, ma un fenomeno consecutivo o almeno indipendente. Le esperienze di Corradini hanno mostrato che quando il sangue passa nei grossi vasi due correnti si producono: una grande corrente assiale che s'allontana dal cuore e una corrente periferica lungo le pareti di questi stessi vasi a direzione opposta, centripeta. A un dato momento verso la fine della sistole, quando la pressione aortica e polmonare sorpassa la pressione ventricolare la corrente periferica produce l'occlusione delle valve sigmoidi. Subito dopo la colonna sanguigna, per la retrazione elastica delle pareti dell'aorta e della polmonare, cade sulle valve chiuse facendole vibrare, secondo il meccanismo indicato da Chauveau e Faivre. Ma se la fine della sistole attiva o periodo di scarico, *Austreibungszeit* dei tedeschi, coincide con l'occlusione delle valve sigmoidi, la diastole non ne segue immediatamente, vi si interpone invece un breve periodo, chiamato da certi autori periodo di *contrazione residua* o *tardiva*. È in questo periodo che si produce il secondo tono del cuore ed è facile comprendere come la caduta della colonna sanguigna e la vibrazione valvolare siano indipendenti dalla diastole e come esse si produrrebbero lo stesso se la diastole successiva non si verificasse. Se si accetta la spiegazione che noi indichiamo, sarà facile comprendere il meccanismo mediante il quale il tono aortico precede il tono polmonare. Noi abbiamo visto che nella stenosi mitralica il periodo di chiusura è prolungato nella sistole del ventricolo destro, donde uno sdoppiamento del primo tono, attestato dalla presenza del così detto rumore presistolico. Ne seguirà dunque che la fine del periodo di scarico si troverà ritardata nel ventricolo destro e poichè il secondo tono ha luogo subito dopo la fine di questo periodo, il tono aortico dovrà precedere il tono polmonare. Si potrebbe obbiettare a questo riguardo che noi pure consideriamo una sistole più lunga nel ventricolo destro. L'obbiezione non è che appa-

rente. Come l'ha mostrato Landois e come noi l'abbiamo detto più sopra, nella sistole ventricolare non devesi soltanto distinguere un periodo di chiusura e un periodo di scarico, ma un terzo periodo durante il quale le valvole sigmoidi essendo chiuse, il ventricolo non entra ancora in diastole, ma presenta una contrazione residua. La clinica sola essendo in grado di constatare allo stato di malattia la dissociazione dei fenomeni sincroni allo stato normale, conferma i dati fisiologici enunciati da Landois. La presenza di questo periodo di contrazione residua, che fa seguito a quello di scarico, permette di spiegare lo sdoppiamento del secondo tono senza far intervenire un asincronismo nella durata totale della sistole, comune ai due ventricoli. Se si considera che nella stenosi mitralica la maggior parte degli autori ammette che lo sdoppiamento del secondo tono sia dovuto a una precessione del tono aortico sul tono polmonare, non si può a meno d'essere colpiti dall'analogia del tutto suggestiva che questo sdoppiamento presenta con lo sdoppiamento del primo tono da noi invocato. Nella figliazione dei fenomeni il tono mitralico o così detto rumore presistolico anticiperebbe nello stesso modo che il tono aortico anticipa in seguito a suo turno. Si potrebbe tuttavia rilevare che in clinica non raramente si ascolta uno sdoppiamento netto del secondo tono senza sdoppiamento evidente del primo. Questa contradizione apparente è in parte legata alle qualità fisiche dei toni in questione. Il primo tono infatti è più sordo e più lungo, il secondo più breve e d'una tonalità più alta, donde la possibilità all'orecchio di percepire con maggior facilità lo sdoppiamento del secondo tono. Devesi pure rammentare che allo stato normale la chiusura delle valvole aortiche precede la chiusura delle valvole polmonari. Tutti i fisiologisti sono uniti su questo punto e il loro disaccordo non porta che sulla durata dell'intervallo, il quale sarebbe per Landois di 0.092 di secondo, per Fredericq e altri autori più corto. L'orecchio percepirebbe cionondimeno un sol tono, non essendo in grado di distinguerne due quando l'intervallo che li separa è inferiore a un decimo di secondo. Ma basterà che l'intervallo sia leggermente più lungo perchè lo sdoppiamento apparisca ed è forse questa circostanza che ci permette a volte d'ascoltare un sdoppiamento fisiologico respiratorio del secondo tono, ben descritto da Potain e legato alle modificazioni della pressione polmonare.

A questo riguardo Galli, in un lavoro molto interessante sul valore clinico dello sdoppiamento del secondo tono, sostiene ch'esso sia sempre l'espressione d'un fenomeno patologico. Lo sdoppiamento a precedenza aortica risponderebbe nella maggioranza dei casi a dei gradi differenti per intensità d'insufficienza transitoria o permanente del ventricolo destro, presentandosi lo sdoppiamento a precedenza polmonare molto di rado. Come lo stesso autore osserva giustamente, lo sdoppiamento respiratorio del secondo tono è un fenomeno frequente nelle anemie e nella clorosi. Noi lo abbiamo constatato sovente nel decorso di queste sindromi morbose e nel decorso di certe malattie acute, fra le quali in special modo il reumatismo articolare e la febbre tifoide. Riteniamo con Galli ch'esso traduca uno stato di fatica del cuore destro, fatica la quale però sarebbe spiegata, secondo noi, dal fatto che in tali condizioni morbose esiste un aumento reale nella pressione del piccolo circolo, conseguenza dell'ipotensione aortica comune nelle malattie sopradette. Un

tale aumento della pressione nel circolo polmonare è dimostrato dal fatto che l'ascoltazione permette di constatare un secondo tono polmonare nettamente accentuato. Un'ascoltazione accurata nel secondo spazio intercostale sinistro mostra inoltre che, nei momenti in cui si palesa lo sdoppiamento, il secondo dei toni sdoppiati è pure il più intenso e corrisponde quindi al tono polmonare in ritardo. Il ventricolo destro, affaticato in certo qual modo alla stessa stregua del sinistro per le cattive condizioni generali, deve inoltre rispondere, ciò che non è il caso del sinistro, a un aumento di lavoro richiesto dall'ipertensione polmonare, d'onde un prolungamento durante la sua sistole del periodo di chiusura, un ritardo nella fine del periodo di scarico e uno sdoppiamento del secondo tono manifesto in quelle fasi della respirazione in cui l'aumento di pressione si fa maggiormente sentire A questo proposito non sarà senza interesse considerare brevemente ciò che è stato detto da taluni autori sulla pseudo-stenosi mitralica funzionale. In certi soggetti giovani, spesso cloroanemici e di sesso femminile, possono constatarsi dei segni come il cardiopalmo, un primo tono più lungo, una certa tendenza allo sdoppiamento del secondo tono, a volte una sensazione di fremito diastolico, segni i quali richiamano l'attenzione sull'apparecchio mitralico. Di fronte alla scomparsa di questi segni in un periodo di tempo più o meno breve, si è formulata l'ipotesi d'una stenosi mitralica funzionale dovuta o a uno spasmo dell'orificio o a una contrattura dei muscoli papillari. A noi non sembra necessario di far intervenire una modificazione funzionale qualsiasi dell'orificio mitralico per interpretare una tale sintomatologia. Tra i segni clinici della stenosi mitralica organica, alcuni sono propri alle alterazioni dell'orificio e dell'apparecchio valvolare come il soffio e il fremito diastolico, la durezza caratteristica del primo tono, l'aumento di volume dell'orecchietta sinistra; altri invece come lo sdoppiamento del primo tono, attesta o secondo noi dalla presenza del così detto rumore presistolico e lo sdoppiamento del secondo tono, sono legati all'ipertensione polmonare. Ora i segni dovuti a questo ultimo fattore possono riscontrarsi in altre condizioni morbose capaci di presentarlo, fra le quali appunto la cloro-anemia. La diagnosi differenziale tra la pseudo-stenosi e la stenosi organica molto attenuata può essere difficile e in tali casi devonsi prendere sopratutto in considerazione, come l'ha indicato Potain, l'intensità e il timbro duro, caratteristico del primo tono. L'esame radioscopico potrà confermare una diagnosi ancora sospesa mostrando in posizione frontale il profilo particolare del cuore e in posizione obliqua l'aumento di volume dell'orecchietta sinistra, secondo le indicazioni date da Vaquez e Bordet.

Dopo quanto abbiamo esposto ci sembra inutile considerare la teoria la quale invoca la precedenza del tono polmonare nella genesi dello sdoppiamento, visto che tutti i fatti sono per una precessione del tono aortico. Considereremo invece la teoria del raddoppiamento, essendo questa basata sopra un meccanismo del tutto differente.

Neukirch ammette che nella stenosi mitralica il passaggio del sangue durante la diastole attraverso un orificio ristretto, distenderebbe violentemente le valve mitrali facendole vibrare. Si avrebbe così un secondo tono diastolico soprannumerario.

È strano come questo autore, il quale constata già allo stato normale una disposizione fisiologica allo sdoppiamento del secondo tono in seguito alla differenza di pressione nell'aorta e nell'arteria polmonare, sia condotto a invocare un altro meccanismo nella stenosi mitralica. Devesi però dire che Neurkirch basa il suo asserto sul fatto che nelle condizioni normali lo sdoppiamento s'ascolterebbe sul focolaio clinico della polmonare, mentre lo sdoppiamento patologico s'ascolterebbe alla punta del cuore. Una tale constatazione semeiotica ci sembra assolutamente inesatta. Questa teoria non fa del resto che ammettere in modo sistematico il tono di *claquement d'ouverture* della mitrale, descritto da Samson-Potain, con la differenza che per questi clinici un tono simile si produrrebbe di rado. Petrazzani dal canto suo accetta il meccanismo invocato da Neukirch. Tripier e Devic sono però gli autori i quali hanno maggiormente difeso la teoria del raddoppiamento nel vero senso di questa parola. Essi suppongono che, all'inizio della diastole, il sangue, che passa attraverso un orificio ristretto, farebbe specialmente vibrare la grande valva mitralica, la quale, visto i suoi rapporti di contiguità, trasmetterebbe la vibrazione all'origine dell'aorta e alle valve sigmoidi, d'onde un secondo tono raddoppiato. Questi autori, più logici dei precedenti, non ammettono lo sdoppiamento respiratorio normale e sostengono la loro teoria con parecchie considerazioni. In primo luogo la teoria della precessione aortica o polmonare presuppone una diastole a un momento differente nei due ventricoli, il che sarebbe contrario alla fisiologia. Inoltre una simile teoria non spiega la mancanza di nettezza e la sensazione di tremolio o di *bruit de drapeau* che può presentare il secondo tono diastolico, non spiega infine il fatto ch'esso manchi nell'insufficienza mitralica in cui, come nella stenosi, esistono le medesime modificazioni nella pressione del sistema polmonare. Il loro modo di vedere interpreterebbe invece tutte queste anomalie. Per ciò che riguarda l'obbiezione fatta da Tripier e Devic alla teoria dello sdoppiamento nel senso ch'essa comporterebbe un asincronismo nella diastole dei ventricoli, noi abbiamo mostrato che il secondo tono non è direttamente legato alla diastole e che la sua dissociazione non implica in alcun modo una durata differente nella sistole totale comune ai due ventricoli. In qualche caso di stenosi mitralica d'un certo grado, in cui la disposizione delle valve forma una specie di condotto all'interno del ventricolo, l'ascoltazione sulla regione mesocardica e apicale permette a volte di constatare, quando il ritmo cardiaco è lento, un soffio diastolico abbastanza intenso, accompagnato da una sensazione di tremolio, sensazione ben tradotta del resto dall'immagine pittoresca di *bruit de drapeau*. È certo che in tali condizioni le valve sono scosse dal passaggio del sangue e ch'esse modificano il timbro del soffio, è però sempre possibile distinguere il tono sdoppiato, dal rumore molto più lungo dovuto alla vibrazione mitralica. Un tal fenomeno, non frequente, è stato forse troppo generalizzato da Tripier e Devic per edificare la loro teoria del raddoppiamento del secondo tono, il quale, come rileva il prof. Castellino, è assai differente nel suo meccanismo dal *bruit de drapeau*. Se in molti casi d'insufficienza mitralica manca lo sdoppiamento del secondo tono, questa constatazione non permette di scartare la sua produzione nella stenosi. Nell'insufficienza infatti, quando non è eccessiva, la dilatazione dell'orecchietta sinistra compensa la lesione senza che il circolo polmonare ne risenta in modo apprezzabile.

D'altronde il ventricolo sinistro s'adatta a ricevere durante la diastole la quantità di sangue ritenuta in più dall'orecchietta, ciò che non è il caso nella stenosi mitralica. È dunque inesatto il dire che nella stenosi e nell'insufficienza mitralica le stesse modificazioni si producono nella pressione del sistema polmonare. La differenza è invece manifesta tanto più se si riflette alla frequenza delle emorragie polmonari nella stenosi e all'azione dispnoica per eccellenza di questa lesione cardiaca. Infine se si può ammettere che la vibrazione della grande valva mitralica possa trasmettersi all'aorta, non si capisce facilmente come le valvole sigmoidi possano vibrare per semplice propagazione d'onda, visto che il passaggio del sangue si fa dall'alto al basso, che le valvole sigmoidi sono situate più in alto della valva mitralica e ch'esse sono energicamente chiuse dalla colonna sanguigna sovrastante. La teoria del prof. Bard è presso a poco identica alla precedente, questo autore ammette però che nella generalità dei casi il raddoppiamento sia dovuto alla trasmissione alla grande valva mitralica della scossa impressa alla sigmoide sovrastante dalla propria chiusura e alla scossa in ritorno che la sigmoide proverebbe secondariamente. Questo meccanismo assai complicato permetterebbe all'autore di spiegare pure il raddoppiamento fisiologico. Ci basti far osservare che se un tal meccanismo fosse possibile, il raddoppiamento fisiologico sarebbe la regola invece d'essere una eccezione che si presenta soltanto in certe fasi dell'atto respiratorio, atto il quale non può in alcun modo influenzare la vibrazione delle valvole aortiche. Di più un tale raddoppiamento sarebbe allora di regola, anzi più manifesto nei casi d'ipertensione aortica in cui è invece generalmente assente.

***

Il meccanismo che noi abbiamo indicato nella produzione del così detto rumore presistolico ci permette pure di spiegare, come l'abbiamo già detto, il ritmo di galoppo sinistro e il ritmo di galoppo destro, secondo che lo sdoppiamento è a precessione tricuspidale o mitralica. Gli autori sono lungi dall'essere d'accordo sulla realtà d'un ritmo di galoppo destro, alcuni, come Huchard, lo negano anzi in modo categorico.

Ora un accordo non sarà mai possibile se ci sfugge la patogenesi esatta del ritmo di galoppo. E nella stessa maniera che ci è spesso difficile d'attribuire un soffio a una lesione cardiaca determinata senza il soccorso d'altre considerazioni cliniche, l'ascoltazione sola non può permetterci di dire se si tratta di un ritmo di galoppo sinistro piuttosto che d'un ritmo di galoppo destro. Voler fissare una diagnosi differenziale secondo la localizzazione del ritmo alla punta, all'interno di questa o verso la regione epigastrica è fare opera troppo schematica. I toni cardiaci che noi ascoltiamo sulla parete toracica in certe regioni d'elezione, non corrispondono sempre al luogo preciso in cui si producono. Dei fattori secondari, come i rapporti del cuore col torace, lo stato dei polmoni, possono modificare sensibilmente la loro sede elettiva. Se si accetta il nostro modo di vedere, sarà possibile di meglio comprendere la varietà del ritmo alla quale ci troviamo in presenza,

studiandone il meccanismo. Se si constata infatti un ritmo di galoppo che s'accompagna d'ipertrofia del ventricolo sinistro, d'ipertensione nel sistema aortico, di nefrite interstiziale, si potrà ammettere che il periodo di chiusura è più lungo nella sistole del ventricolo sinistro e che lo sdoppiamento del primo tono a precedenza tricuspidale realizza un ritmo di galoppo sinistro. Se l'osservazione clinica ci mostra invece una ipertensione nel piccolo circolo, come nella stenosi mitralica, lo sdoppiamento del primo tono sarà a precedenza mitralica e realizzerà quindi un ritmo di galoppo destro. Questo stesso meccanismo produrrebbe, secondo noi, il ritmo di galoppo destro constatato da Potain e Barié in certi disturbi gastro-epatici, i quali s'accompagnerebbero, al dire degli autori, di vaso-costrizione polmonare.

È tuttavia evidente che un ritmo di galoppo osservato in certi casi ibridi in cui si può avere da un lato dell'arteriosclerosi diffusa e dall'altro delle lesioni polmonari, come nell'enfisema, sia di una interpretazione non facile. Secondo però che i fenomeni respiratori, lo sdoppiamento del secondo tono o l'ipertensione aortica si trovano maggiormente in rilievo nel quadro clinico, si potrà, sempre con la riserva che necessita l'interpretazione di fatti complessi, attribuire il ritmo sia a un ritmo di galoppo destro, sia a un ritmo di galoppo sinistro. Ci sia infine permesso d'insistere sul fatto che la spiegazione del ritmo di galoppo in generale mediante lo sdoppiamento del primo tono non merita le obbiezioni esposte nei trattati classici. Si legge in questi trattati che il ritmo di galoppo non può essere uno sdoppiamento, sia perchè questo fenomeno sarebbe contrario alla fisiologia, sia perchè nello sdoppiamento i due toni sono assolutamente eguali. Quanto alla prima obbiezione vi abbiamo risposto in modo diffuso, quanto alla seconda è facile comprendere che i due toni potranno presentare il medesimo timbro alla sola condizione che le valve della tricuspide e della mitrale siano intatte, come nello sdoppiamento fisiologico che noi non abbiamo del resto mai incontrato. In qualche caso patologico assai raro si potrà pure osservare uno sdoppiamento del primo tono in due toni eguali. Ciò era manifesto nell'osservazione clinica minutamente studiata mediante tracciati comparativi dal prof. Bard, nella quale lo sdoppiamento si manifestò nell'ultimo periodo d'una stenosi dell'orificio polmonare. Ma qui pure le valve della tricuspide e della mitrale erano sane. Nei casi invece di gran lunga i più frequenti, in cui lo sdoppiamento realizza o il ritmo di galoppo sinistro, arteriosclerosi diffusa, o il ritmo di galoppo destro stenosi mitralica, l'apparecchio atrio-ventricolare sinistro non presentasi intatto. Nell'arteriosclerosi si può avere un ispessimento sovrattutto della gran valva mitro-aortica e nella stenosi mitralica le valve sono più o meno alterate nella loro struttura. In tali condizioni lo sdoppiamento sarà costituito da due toni a timbro differente.

Conclusioni.

1. Il rumore così detto presistolico della stenosi mitralica non è di origine auricolare, ma ventricolare. Esso è dovuto alla vibrazione anticipata della mitrale sulla vibrazione della tricuspide, la quale ritarda in seguito alla più lunga durata del periodo di chiusura nella sistole del ventricolo destro.

2. La durata più lunga di questo periodo è legata in parte all'aumento della pressione nel piccolo circolo e in parte a una diminuita forza di riserva del ventricolo destro. Secondo che l'intervento di questi due fattori sarà più o meno manifesto, la vibrazione mitralica o così detto rumore presistolico sarà più o meno nettamente separata dalla vibrazione tricuspidale.

3. Lo sdoppiamento del secondo tono risulta, come la maggioranza degli autori tende ad ammetterlo, dalla precedenza del tono aortico sul tono polmonare.

4. Il ritardo del tono polmonare è la conseguenza del ritardo nella fine del periodo di scarico, occasionato dalla più lunga durata del periodo di chiusura nella sistole del ventricolo destro.

BIBLIOGRAFIA.

Barclay. *Remarks on the presystolic cardiac murmurs.* The Lancet, 1872, p. 283, 353, 394.

Bard. *De l'origine du pouls veineux des jugulaires.* Arch. des mal. du coeur, 1908, n. 6, p. 337.

Bard. *Die physikalischen Zeicken der Mitralstenose.* Samml. klin. Vorträge von Volkmann, 1907, n. 455.

Bard. *De la réalité et du mecanisme du dédoublement vrai du premier bruit du coeur.* La Semaine méd., 1908, n. 9, p. 97.

Barié. *Le bruit de galop du cœur droit.* Revue gén. de clin. et de thérap., 1893.

Castellino. *Patologia del cuore.* Milano, Vallardi, p. 572.

Cerradini. *Il meccanismo delle valvole semilunari.* Lo Sperimentale, 1872.

Chauveau et Faivre. *Nouvelles recherches expérimentales sur les mouvements et les bruits normaux du coeur.* Gaz. méd., 1856.

Dickinson. *On the presystolic murmur falsely so called.* The Lancet, 1882.

Fredericq. *Sur le tracé cardiographique.* Bullettin de l'Acad. roy. de Belgique, 3e série, T. XIII, numéros 5, 6, 1887.

Gairdner. *Clinical medicine.* Edinbourg, 1862.

Galli. *Intorno al potere funzionante del cuore.* Il Policlinico, fasc. 8, 1902.

Geigel. *Der gespaltene Herzton.* Verhandl. der Würzb. med. phys. Gesellschaft, Heft II, 1868.

Huchard. *Six leçons cliniques sur les maladies du coeur.* Paris, Baillère, 1907, p. 80.

Kahn. *Weitere Beiträge zur Kenntnis der Elektrokardiogrammes.* Archiv für die ges. Physiol., 1909, Bd. 129, p. 251.

Landois. *Graphische Untersuchungen über den Herzsclag.* Berlin, 1876.

Mackenzie. *Diseases of the heart.* London, 1908, chap. XXV, p. 222, 224.

Mackenzie. *Nodal bradycardia.* Heart, n. I, 1909, p. 23.

Marey. *La circulation du sang à l'état normal et dans les maladies.* Paris, Masson, 1881.

Neukirch *Ueber die Bedeutung der gespaltenen Herztöne.* Zeitschrift für klin. Mediz., 1886.

Petrazzani. *I toni multipli del cuore.* Lo Sperimentale, 1887.

Pezzi. *Sul meccanismo del ritmo di galoppo.* Il Policlinico, n. 4, 1910.

Potain. *Clinique médicale de la Charité.* Paris, Masson, 1894.

Sahli. *Lehrbuch der klinischen Untersuchungs Methoden.* Wien, 1905, p. 259-261.

Samson. Med. Times and Gaz., 9, VII, 1881.

Sibson. *Influence of Bright's disease on the heart and the arteries.* The Lancet, 1874, p. 437, 505.

Tripier et Devic, in *Traité de pathologie générale de* Ch. Bouchard, T. IV.

Vaquez et Bordet. *De la valeur comparée de l'orthodiagraphie et de la percussion du coeur dans le rétrécissement mitral pur.* Semaine méd., 12 Mai 1909.

III.

Clinica Medica Generale di Firenze
diretta dal prof. sen. Grocco

Studi clinici sulle alterazioni del ritmo respiratorio

(con speciale riguardo alle forme agoniche e alle nevrosiche)

CESARE FRUGONI, Aiuto e docente.

(*Continuazione, v. fasc. 8 e 9*).

Interessante riesce lo studio della funzione respiratoria nell'emiplegia antica e recente, intorno al quale problema però avendo fatto qualche preliminare osservazione soltanto e non un sistematico studio, mi esimo dal riferire, tanto più che ne tratterà *ex professo* un collega di Clinica che se ne sta per mio consiglio occupando. Ricorderò solo così brevissimamente che mentre Erb non trovò differenze fra i due lati, ed Egger asimmetria in due sole su 20 osservazioni, Wunderlich, Nothnagel, Strümpell, Leube, Grawitz, Ortner, ecc., rilevarono diminuzione dell'espansione toracica dal lato colpito, e che Boeri e Simonelli in uno studio assai accurato, riferiscono di aver osservato respirazione complessivamente diminuita e nella maggior parte dei casi differenza fra i due lati, nel senso per lo più, ma non sempre, di un difetto dal lato paralizzato e cioè minore espansione e ritardo nel momento di impegno, avendosi però nel 16 % dei casi il fenomeno opposto (anche Egger cita due casi di tale comportamento che chiama paradossale) per lo più allora coesistendo contrattura, aritmia e disturbi della frequenza. Notevole poi il rilievo qualche volta fatto di alterazioni unilaterali del ritmo con incoordinazioni e asincronismi fra i due lati sì da risultarne talora una curva regolare dal lato sano e invece aritmica, procedente a sbalzi dal paralizzato; notevole del pari che in base al raffronto del reperto respiratorio con le note cliniche, gli AA. credono di poter concludere per l'esistenza di un centro corticale che se non coincide dovrebbe essere almeno assai prossimo al centro motore, mentre Samuel West con Bury, Clarke, Weissemburg appoggerebbe piuttosto la dottrina di Jackson, secondo la quale dovrebbesi far distinzione fra respiro ordinario (atto automatico regolato da due centri bulbari, uno per lato, ognuno dei quali è controllato e inibito dall'emisfero opposto), e respiro volontario o forzato (pure regolato dall'emisfero opposto ma indirettamente e senza l'intermezzo di una sosta bulbare). In tal modo diversi sarebbero i fatti respiratori nell'emiplegia a seconda delle fibre colpite, giacchè se compromesse sono le inibitrici che vanno cioè al centro bulbare, a causa del diminuito controllo, si avrebbe esagerazione dei movimenti dal lato paralizzato, mentre se le dirette, resulterebbe il fenomeno opposto. E West, affatto recentemente, cita un caso con limitazione respiratoria (respiri più bassi, più brevi e più ritardati) dal lato colpito sia nella respirazione ordinaria che volontaria, ma inte-

ressante per un nuovo rilievo e cioè che sotto i colpi di tosse le due metà comportavansi affatto diversamente, avendosi contrazione e retrazione dal lato sano e distensione, aumento quindi, dall'ammalato che si lasciava in tal guisa passivamente distendere sì che le due curve procedevano in opposto senso. Dell'argomento pertanto mi basta di aver fatto un fugace cenno così come, volendomi limitare solo a questioni delle quali mi sia estesamente occupato, non mi tratterrò su altre e non meno importanti alterazioni del ritmo respiratorio in malattie del sistema nervoso. Quali ad es. la tabe ove, accanto alle rare crisi tachipnoiche (Oppenheim), alle crisi laringee, che qui non ci interessano, e all'evenienza di più o meno lunghe pause apnoiche irregolarmente (Loeb, Hoover, Pal, Eppinger e Hess, ecc.) o regolarmente intercorrenti (in un ammalato di Letulle e Pompilian ogni 5 minuti si aveva una pausa di 15-30″ cui seguivano respiri gradatamente crescenti) si posson dare forme di intensissima spanopnea, ora persistente per es. per compromissione dei vaghi come in una osservazione di Egger ove aveansi 4-6 respiri al minuto, ora invece accessionale come nell'osservazione di Guillain e Laroche, nella quale dopo qualche colpo di singhiozzo si istituì improvvisamente una crisi bulbare a forma apneica con 2-3 respiri al minuto ed anche meno, sì che per un certo tempo la tendenza della funzione ad assopirsi fu tale che la respirazione dovè essere artificialmente mantenuta con stimolazioni reflesse. *Quali altresì i tumori endocranici e l'idrocefalo di alto grado, ove — a mia esperienza — non è infrequente il riscontro di aritmie e ineguaglianze più o meno manifeste e della tendenza al periodo, specie poi se — come ho potuto talora osservare con la maggior evidenza — si fa bruscamente mutar di posizione alla testa dell'ammalato, facendolo passar da la posizione verticale all'orizzontale*, o si raccolgono le grafiche nel sonno, nel qual ultimo argomento non intendo per ora di entrare, giacchè un collega di Clinica se ne sta per mio consiglio occupando.

Volendo aggiungere invece un'ultima considerazione ancora a proposito del respiro periodico, va anzi tutto notato che la forma, la costituzione, il ritmo possono essere quanto mai svariati e diversi pur presentando talvolta una particolare impronta quasi individuale e per la quale accanto al classico tipo di Cheyne e Stokes con alternanza di pause e di gruppi e con regolare aumento e altrettanta graduale diminuzione della profondità, altri se ne dànno diversissimi fra loro come in molti esempi abbiamo ben visto e dimostrato. Onde la prima osservazione riferita (caso 1, grafica n. 1 della tavola) ora ci mostra un gruppo di 1-3, al più 4 respiri fra di loro ravvicinati e di differente altezza e separati da pause maggiori dei gruppi, ora invece raggruppamenti di respirazioni più numerose, più uniformi e distanziate e — all'opposto di prima — più lunghi delle pause interposte. Onde il caso II offre due curiose forme di ritmo periodico, l'una (grafica n. 1 nel testo) con brevi pause e gruppi costituiti da respiri fin dall'inizio e fino alla fine dispnoici e profondi e presentanti in corrispondenza notevole aumento del tono, l'altra rappresentata (tracciato n. 3 c. s.) da gruppi e respiri ravvicinati e profondi dei quali aumenta oltre che il livello superiore anche l'inferiore sopra l'ascissa sì da rendersi vieppiù accentuato sia il massimo inspiratorio che l'espiratorio, mentre — e ciò è veramente raro a riscontrarsi — la pausa corrisponde a posizione semiespiratoria e si

porta con graduale passaggio e con linea ascendente alla posizione semiinspiratoria (1).

Onde il caso III invece ci dà un esempio puro di alloritmia giacchè i singoli atti respiratori — per quanto divisi per mezzo di intercorrenti apnee in raggruppamenti di 3 respirazioni ciascuno — non mutano nè forma, nè aspetto, nè profondità mantenendosi durante il periodo con gli stessi caratteri di prima che lo speciale ritmo si stabilisse, di dopo, quando esso avrà di nuovo lasciato il posto alla respirazione normale, come se qui una funzione soltanto — quella presiedente alla normale successione dei tempi — fosse tocca, senza in alcun modo compromettere l'altra regolatrice della qualità più che della quantità dei respiri. Onde il caso IV, oltre alla classica forma di Cheyne e Stokes, offre un periodo affatto singolare ma regolarmente riproducentesi per ore ed ore sì da assumere carattere fisso di tipo per la descrizione del quale rimando a quanto fu detto e alla grafica annessa (tracciato n. 8 della tavola), solo qui rilevando la contemporanea deviazione morbosa qualitativa e quantitativa, chè in genere di tanto più la pausa va gradualmente allungandosi sì da occupare con regolare successione un tempo maggiore, di altrettanto la respirazione si va facendo piccola e superficiale come se invece ambedue le funzioni regolatrici della qualità e della quantità del respiro tendessero ad assopirsi. Onde nella grafica n. 3 della tavola, è un'alternativa di gruppi che gli uni con gli altri si fondono, onde infine nell'osservazione VII (trac. n. 4 della tavola) il respiro periodico intermittente si associa al dissociato (è noto che fu descritto anche pel respiro un ritmo *couplé* (Deguy) e un respiro alternante), ecc., potendosi moltiplicare gli esempi solo che volessi rammentare le numerosissime varietà da me osservate e registrate e che nelle diverse e complicate combinazioni dimostrano la molteplicità dei centri da un lato, la loro multiforme e squisita reflettività dall'altro. Ed esse nel loro numero pertanto stanno ad esprimere la frequenza con la quale ricorre in contingenze morbose il periodo respiratorio meno frequentemente osservato di quanto lo sarebbe se vi venisse portata più attenta osservazione e al quale — a mia esperienza almeno — non devesi sempre assegnare quel triste significato prognostico che gli vien comunemente attribuito. Periodicità respiratoria (sonno escluso) sta, è vero, ad esprimere probabile sofferenza funzionale dei centri, ma questa non è a ritenersi accentuata e tale da indurre quindi in giustificati timori se non allorquando il periodo sia persistente o assai nettamente estrinsecato, per es., sotto la forma del classico ritmo di Cheyne e Stokes. Ma anche questo pertanto può durare a lungo anche per mesi e per anni (Scherperlen, Murri) ed io stesso ho potuto osservare casi notevolmente protratti e non sempre ad esito infausto, così come voglio qui richiamare un giovane artista ad abito sottile ed eretistico da me osservato nel quale per ben 27 giorni e cioè per tutto il periodo febbrile di una forma grave eberthiana, ininterrottamente mantennesi a classica

(1) Murri in un caso ebbe la pausa rappresentata da continua benchè decrescente inspirazione e ammette che in questi casi la pausa dipenda da inanizione del centro espiratorio o da eccesso di attività nell'inspiratorio, il qual ultimo fatto male s'accorderebbe con l'ipotesi del sonno dei centri.

forma e nettamente manifesto il respiro di Cheyne e Stokes pur in assenza di altri gravi sintomi nervosi e con esito in guarigione. Questo quindi dovrà tuttavia imporci una riserva prognostica specie se dominante la scena morbosa o se insorto a seguito di processi endocranici o se durante le pause apnoiche si ha completa abolizione della coscienza ma non sempre autorizzerà ad indurre di per sè isolatamente preso compromissione assai grave o irreparabile dei centri. Può inoltre esprimerci talvolta, come Thomayer ha recentemente notato, multipli rammollimenti della sostanza degli emisferi.

Ho trovato piuttosto rari e per certo poi assai meno frequenti di quanto viene asserito i mutamenti a carico delle pupille (miosi e rigidità durante le pause) che sistematicamente cercai, esaminando l'occhio con l'aiuto di una lente, raffrontando i dati con quelli del polso (dei rapporti fra polso e respiro mi occuperò più avanti) e della sensibilità generale (della quale già ho fatto parola a proposito del gemito periodico) e coi movimenti spontanei e provocati degli arti. Ai primi di questi (m. spontanei) appartengono scosse o convellimenti o semplicemente movimenti irregolari non di rado bruschi o sussultori che si notano durante il respiro periodico nettamente manifesto e che hanno corrispondenza in quelli già rilevati da Traube, da Mosso, ecc., e che ho per lo più visto verificarsi o alla fine della pausa o all'inizio del gruppo, allorquando cioè più intensa è la cianosi e massima l'eccitazione portata sugli elementi nervosi — e nel caso speciale sulle cellule midollari — dall'accumulo di CO_2. Quanto ai secondi, portando particolare attenzione ai riflessi patellari, anche ho potuto osservare che mentre nella maggior parte dei casi essi sogliono essere in ammalati o comatosi, o molto depressi completamente assenti o estremamente deboli e specie poi in periodo apnoico, anche *si dànno casi nei quali i riflessi patellari, assenti durante l'apnea, sono di nuovo provocabili verso l'inizio del gruppo essi pure dimostrando in tal modo un rapporto diretto fra tenore dei gas nel sangue e sue proprietà eccitomotrici da un lato e reattività e eccitabilità cellulare dall'altro.*

Non entrerò invece in alcun modo per ora nella complessa questione patogenetica bastandomi di qui ricordare le recenti conclusioni fisiologiche di Nicolaides di Atene secondo il quale anche per il centro respiratorio, come per le altre funzioni a ritmica attività, andrebbe ammesso un periodo refrattario corrispondente all'inizio dell'espirazione e al quale dovrebbe la capacità di essere periodicamente eccitabile e periodicamente refrattario, concetto questo che potrebbe — se comprovato da successive ricerche — prestarsi a varie considerazioni e deduzioni di indole strettamente dottrinale.

PARTE SECONDA.

CASO VII. — L... I..., di anni 23, colono, da Tizzano, fu in Clinica due volte, nel 1906 e nel 1908 e fu oggetto di breve menzione nella mia prima memoria alla quale rimando per lo stato presente di allora. Il nonno ebbe una malattia vesanica, la madre soffre turbe nervose; il paziente è stato forte bevitore e a due anni sofferse di spasmo laringeo. A 20 anni (era sotto le armi e in periodo di preoccupazione psichica) fu preso da accessi caratterizzati da ambascia respiratoria, dispnea, crampi alle estremità, agitazione intensa, tensione epigastrica con singulti ed eruttazioni, talora crisi poliurica, onde fu inviato in Clinica nostra ove fra l'altro (vedi lavoro I) fu notato respiro frequente, superficiale, ineguale e irregolare, con intercorrenti fasi sospirose profonde. Ma mentre in queste si aveva sincronismo toraco-addominale, negli altri respiri invece si notava « un sollevamento dell'addome e delle ultime coste mentre contemporaneamente la parte alta del torace si deprime » e tali disturbi completamente assenti nel sonno, si accentuavano nella veglia per affaticamento freddo, emozioni. Ritornato a casa, la malattia subì alternative di intensità, ma essendosi aggiunto un rumore cupo e sordo, come di grugnito involontariamente emesso, l'ammalato ricorre di nuovo a noi il 17 novembre 1908.

Stato presente. — Il paziente è inquieto, di carattere chiuso, impressionabile ed instabile. P. 75; R. 32; Press. 135, accentuati i riflessi vascolari. Senso di calore alla metà sinistra della faccia che è asimmetrica perchè il sopracciglio sinistro è più basso del destro, la rima palpebrale sinistra più ampia ed obliqua, naso deviato a destra: se il malato è affaticato nella metà sinistra del viso si vedono guizzi muscolari e specie uno stiramento rapido e improvviso dell'angolo boccale sinistro, nel compiere il qual movimento viene aspirata dell'aria con un sibilo particolare spesso associandosi un solllevamento del padiglione auricolare pure di sinistra. Assente il riflesso corneale e congiuntivale; nulla degno di nota a carico della motilità oculo-palpebrale, della pupilla, del fondo oculare, nè del campo visivo. Il naso è deviato a destra, la narice sinistra è poco pervia all'aria per deviazione notevole del setto; esiste ipertrofia del cornetto inferiore, catarro cronico e ipousmia sinistra. La lingua è instabile con contrazioni parziali o totali incoordinate, durante le quali si inarca spesso in coincidenza con le contrazioni diaframmatiche. Debole il riflesso faringeo; velopendolo floscio tendente ad una notevole distanza dalla parete posteriore della faringe. Appena completato il movimento respiratorio la glottide si chiude istantaneamente e immediatamente per movimento involontario di adduzione delle corde vocali, accompagnato da emissione di voce (prof. Toti). Il tubo laringo-tracheale è in preda a disordinati movimenti di trazione in alto con stiramento della regione sopraioidea specie a sinistra e spostamento del tubo talora sincrono col particolare rumore respiratorio. Al torace senso di oppressione, con punzecchiature al precordio e sensazioni moleste e lieve asimmetria nel punto di impianto dei capezzoli. La porzione basilare del petto sinistro nella sua parte anteroesterna è acquattata e depressa in luogo che convessa, e analoga depressione con notevoli retrazioni si dànno pure posteriormente sempre a sinistra. Il respiro, tranquillo e regolare (22 al m.) nel sonno, si altera quando l'ammalato è ben desto subendo nel suo disturbo oscillazioni di intensità e specie poi esacerbazioni se l'ammalato si sa osservato o in seguito ad affaticamento, a emozioni, al freddo, e allora si hanno 30-35 e più respiri al minuto. L'irregolarità respiratoria riguarda sia l'entità delle escursioni, sia il ritmo col quale si succedono, sia la varia partecipazione dei gruppi muscolari.

Difficilmente si fissano fasi inspiratorie, ma partendo da alcune respirazioni profonde a tipo sospiroso che irregolarmente intercorrono (vedi grafica n. 6 in testo in corrispondenza dei punti segnati con una crocetta) e durante le quali esiste come di norma sincronismo toraco-addominale, la fase respiratoria comincia con un brusco

e improvviso avvallamento della parte supero-anteriore del petto sinistro più o meno partecipando un avvallamento del giugulo e delle clavicole e un movimento non costante del moncone della spalla omonima con contrazioni del pettorale. Pressochè contemporaneamente anche la base del petto sinistro subisce una spastica retrazione *in toto* accompagnata o seguita da un brusco sollevamento della regione sottoepigastrica che si fa prominente e convessa.

Durante tali movimenti quindi la metà superiore del petto sinistro si riduce nel suo diametro antero-posteriore, la metà basilare in quello trasverso, ed aumenta invece il diametro antero-posteriore della regione epigastrica onde si hanno opposti movimenti ad altalena fra torace che si deprime e addome che si solleva, dimostrando in luogo che sinergia vera antitesi funzionale, a sua volta non costante nei suoi rapporti di tempo che sono disuguali, quanto atassici sono i movimenti. La metà destra subisce analoghe modificazioni della sinistra ma assai minori e talora con notevole ritardo e come rimorchiata passivamente (vedi infatti grafica n. 8 in testo). Talora, raramente però, si ha una specie di alloritmia con due respirazioni minori interrotte da una maggiore, sì da formare gruppi di tre a particolare aspetto (vedi linea inferiore della grafica n. 6 in testo). Altri fenomeni ancora, per quanto non costanti, si dànno, e cioè sollevamenti del padiglione auricolare sinistro, movimenti di adduzione e abduzione delle pinne nasali, stiramento improvviso dell'angolo boccale sinistro con introduzione di aria e sibilo, sollevamenti bruschi della base della lingua con contrazioni del velopendolo e adduzione spastica delle corde vocali con emissione di voce simile ad un brontolio o ad un grugnito, abbassamenti e sollevamenti incoordinati del tubo laringo-tracheale e del moncone della spalla sinistra con stiramenti e convellimenti di tutto il torace o contrazioni talora ritmiche del pettorale, ora sincrone, ora alternanti con il diaframma. Talora però dopo un'inspirazione profonda, l'espirazione che segue si decompone in altrettanti movimenti distinti pel verificarsi di spastiche contrazioni e di guizzi incoordinati che sfuggono ad ogni descrizione e talora propagantisi da segmento a segmento come onda contrattile. Oltre al già descritto comportamento dell'epigastrio anche i muscoli propri dell'addome partecipano alle fasi respiratorie essi pure incoordinatamente e in diverso grado nei vari segmenti, sicchè dei muscoli retti sembrano avere prevalenza le parti intermedie.

Pel resto dell'esame obbiettivo: stomaco leggermente ectasico, ipotonico, diguazzante, deboli i riflessi addominali. presenti i cremasterici; la pressione del cordone spermatico torna a sinistra più molesta che a destra. In nessun punto si mettono in evidenza zone frenatrici o eccitatrici. nessuna alterazione della sensibilità. Senso di freddo e di parestesie agli arti; riflessi patellari vivaci specie a sinistra ove si ha accenno al clono del piede. Nulla degno di nota all'esame delle orine (normale il rapporto tra fosfati alcalini e terrosi). Reazione miastenica negativa senza differenza fra un lato e l'altro.

Grafica N. 6.

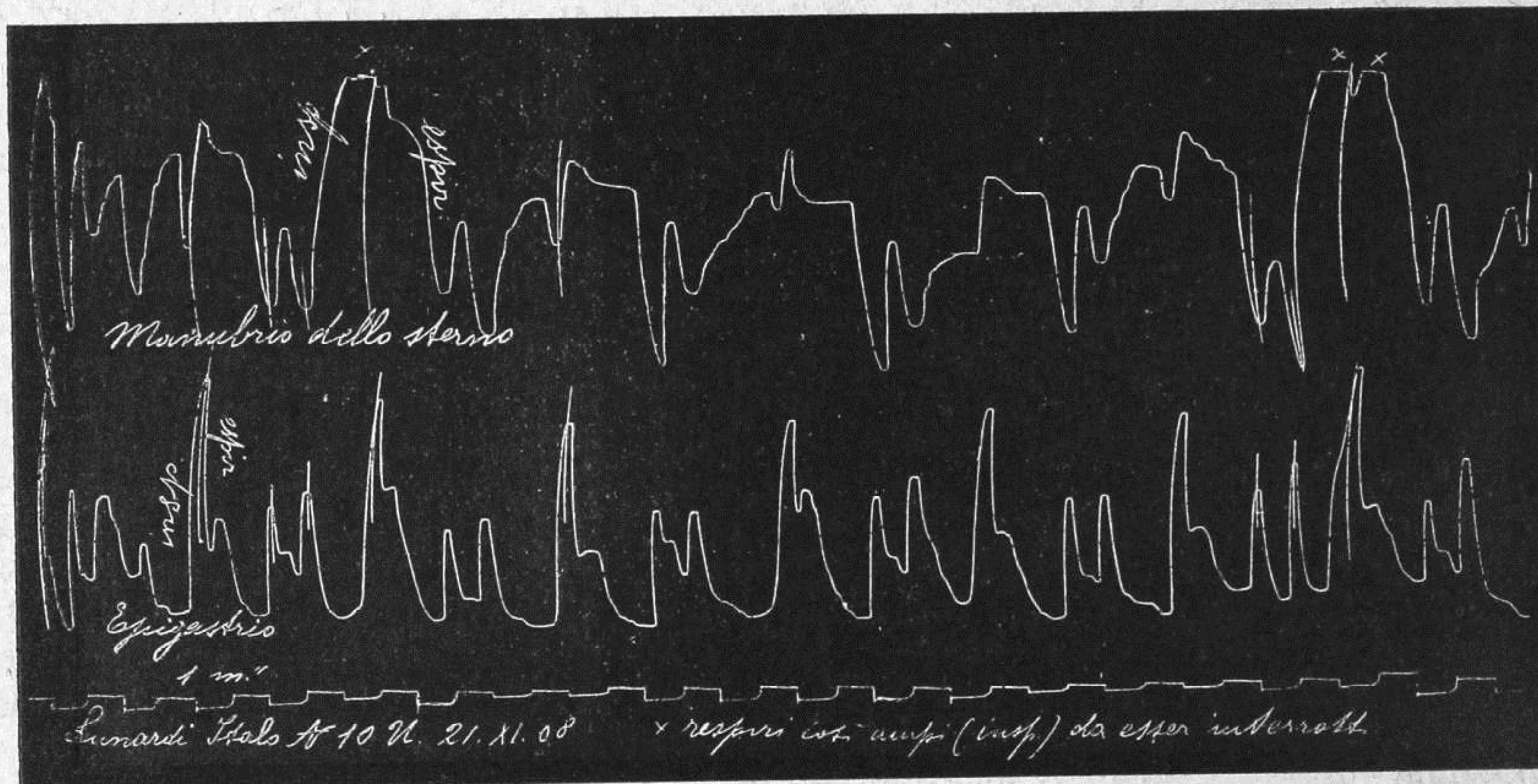
Particolare alloritmia diaframmatica con aritmia toracica. Qualche intercorrente respiro profondo a tipo sospiroso e prevalentemente toracico (contrassegnando da X) durante il quale si ha sincronismo toraco-addominale; in tutti gli altri respiri vedesi invece completo antagonismo fra i due movimenti, sì che alla massima inspirazione diaframmatica corrisponde l'acme dell'avvallamento toracico superiore e viceversa.

Grafica N. 7.

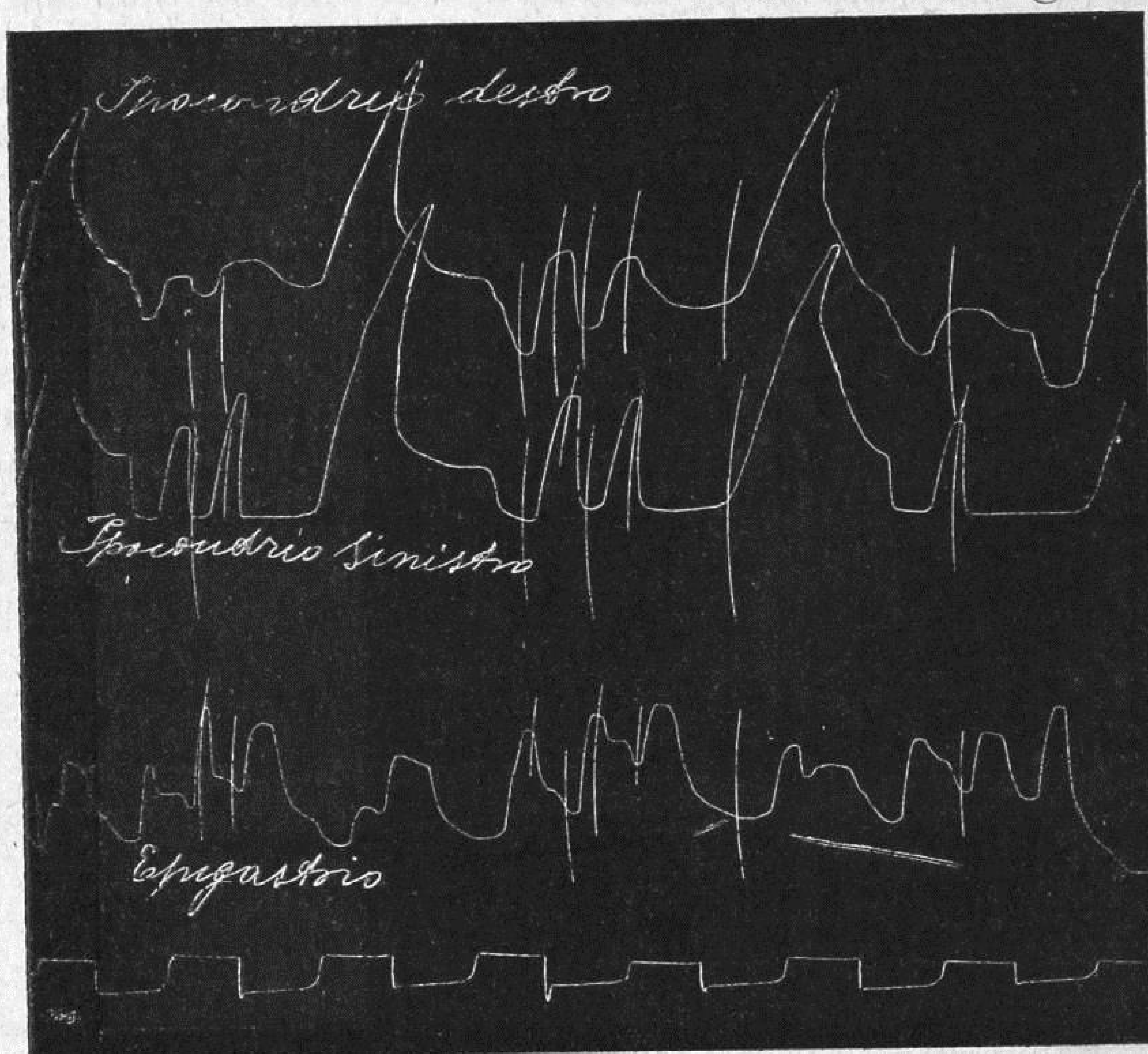
Persiste aritmia ancora con una certa tendenza al periodo; le escursioni risultano un po' maggiori all'ipocondrio sinistro e con lieve anticipo su quelle del destro, le une e le altre pure in antitesi con i movimenti del diaframma (vedi specialmente i punti di repere centrali).

GRAFICA N. 8.

Epigastrio in basso, secondo spazio intercostale sinistro in mezzo e secondo spazio intercostale destro in alto; cilindro a gran velocità. Non solo si conferma



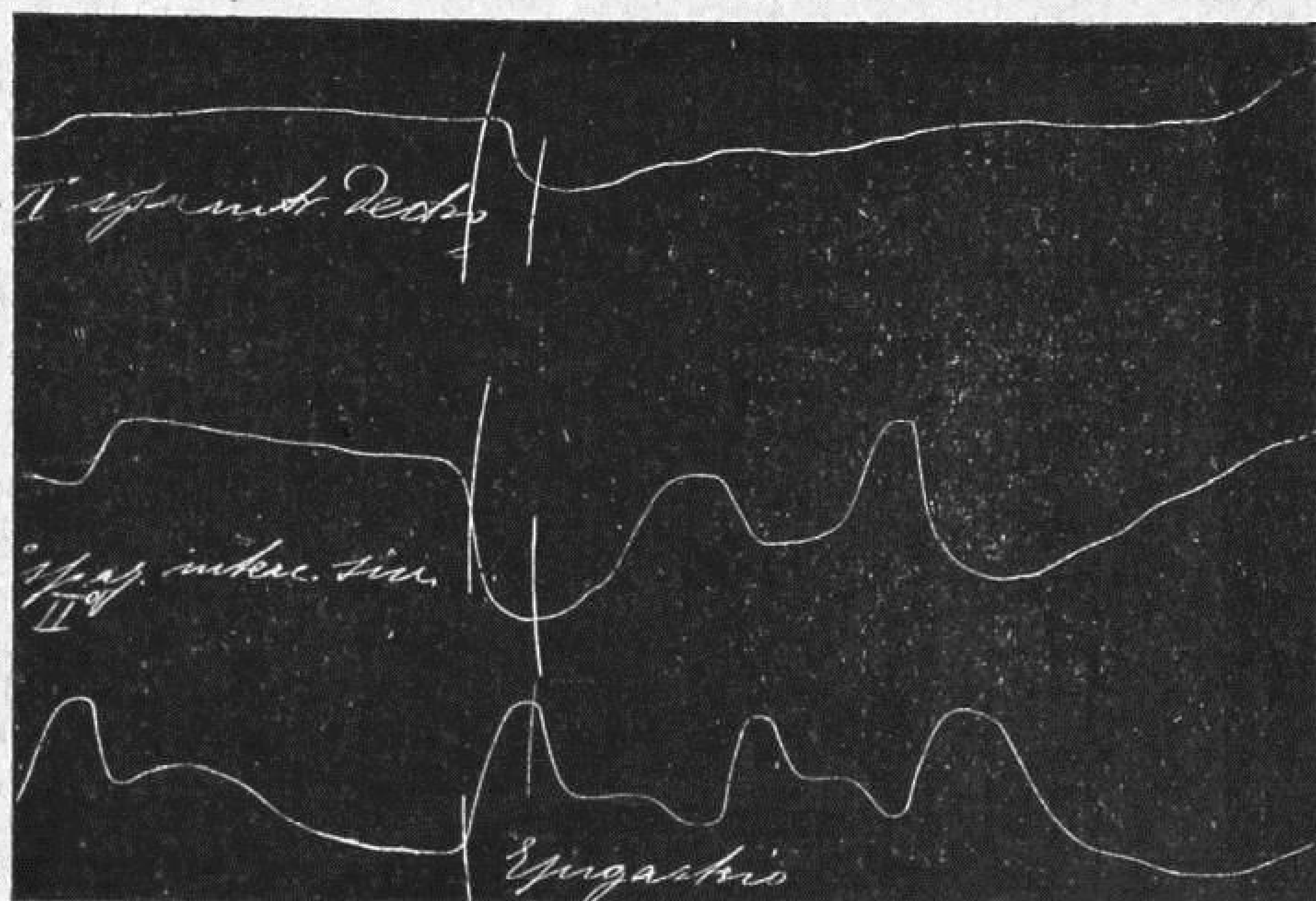
Grafica n. 6.



Grafica n. 7.

l'antitesi e la maggiore ampiezza delle escursioni respiratorie a sinistra, ma vedesi con massima evidenza che la fase respiratoria inizia al torace sinistro, al quale segue il diaframma, mentre la parte toracica destra è solo dipoi passivamente rimorchiata.

Grafica del respiro dalla veglia al sonno. — Gradatamente i respiri si fanno più bassi, meno frequenti, meno irregolari, riuniti di poi in gruppi irregolari separati da qualche pausa assai rara, mai però essendo l'apnea superiore ai 4-5 secondi.



Grafica n. 8.

In seguito la regolarizzazione e rarefazione del respiro vanno procedendo e quando il paziente è profondamente addormentato dà una grafica del tutto normale. Non si notano ritmi o periodi speciali, neppure provocando o facilitando il sonno con cloralio o con morfina, solo avendosi invece oscillazioni nella tonicità dei muscoli.

Caso VIII. — I... F..., di anni 20, da Pistoia, nubile, entra in Clinica il 24 marzo 1909. La madre è nervosa, vari tra fratelli e sorelle furono soggetti a ripetute forme laringee e tonsillari e anche le zie paterne mostrano una speciale vulnerabilità alla gola; un fratello poi sembra sofferente di turbe respiratorie meno evidenti, ma simili a quelle dalla paziente accusate; essa stessa soffrì di ripetute e gravi laringiti alle quali seguì (la paziente dice, a causa di una stabilitasi ipertrofia della mucosa nasale) timbro nasale della voce e respiro stentato e faticoso specie in seguito a cause che ne aumentassero la frequenza. Regolarmente mestruata; da un anno in seguito a dispiaceri intimi ed a contrasti famigliari si è fatta triste, di carattere concentrato, eccitabile e nervoso. Due mesi or sono, dopo un semplice raffreddore che si accompagnò a senso di costrizione e di chiususa alla gola, divenne improvvisamente afona e insorse vivo ostacolo del respiro, che si rese affannoso e rumoroso a tale segno che la paziente, portata all'ospedale, vi ricevette (non ostante la mancanza di ogni segno obbiettivo e di febbre) tre iniezioni di siero antidifterico; ma senza che i fatti respiratori accennassero a diminuire, insorse dipoi disfagia assoluta (per 20 giorni alimentazione rettale) e quindi, per altri 10 giorni, vomito in seguito ad ogni introduzione anche di liquidi. Dopo di che insorsero, gradatamente sempre più perfezionandosi, gli attuali disturbi respiratori pei quali ricorre alla Clinica.

Quivi riscontriamo stato buono della nutrizione, polso 90, respiri 96-104 durante la veglia, 24-26 durante il sonno, spiccata dermografia. Psiche abbastanza tranquilla, non molto impressionabile; durante gli interrogatorî non mostra tendenza all'iperbole, nè tensione aspettante verso la terapia, dimostrandosi anzi quasi contenta del suo singolare stato morboso; viceversa sfoga un'iperbole e un lirismo senza confini in un libro di note ove giornalmente riassume le proprie impressioni e gli studi su di essa eseguiti. Movimenti mimici sincroni con gli atti respiratorî nei momenti di maggior concitazione. Riflessi congiuntivali normali, pupille un po' midriatiche bene reagenti alla luce, non all'accomodazione; anche la visione degli oggetti lontani è indistinta, ma tale si rende in ispecie per gli oggetti vicini, nel mirare i quali

insorge uno speciale abbarbagliamento. Il dott. Pasetti (primo assistente della Clinica oculistica) che è sì cortese da visitare l'ammalata, rileva forte difetto dell'accomodazione, non disponendo la pazienta che di 1 ½-2 diottrie di accomodazione; il punto prossimo è a 50 cm., l'esame oftalmoscopico dà soltanto papille pallide; campo visivo normale. Le narici si muovono con gli atti respiratorî, espellendo l'aria rumorosamente, olfatto normale; esiste ipertrofia diffusa della mucosa nasale di antica data, che rende assai stentato il passaggio dell'aria. Senso di chiusura alla gola ove il prof. Toti constata: paralisi del velopendolo e del costrittore medio della faringe, anestesia, lievissima reazione solo a stimoli assai forti, mentre a carico della laringe risulta movimento invertito delle corde vocali, per cui la fase inspiratoria è contrassegnata dalla loro chiusura anzichè dalla loro apertura. Con l'emissione della colonna aerea si ha produzione di un suono rauco simile ora ad una raspa, ora ad un pigolìo, ora ad un latrato o ad un colpo di tosse esplosiva e che inteso da lunge richiama un piccione che tubi; varia di intensità nei vari momenti, si intensifica con le emozioni, è del tutto assente nel sonno. La voce ha timbro nasale, il tubo laringo-tracheale subisce violenti sollevamenti durante il respiro, mentre i muscoli ausiliari del collo entrano in vivace azione, specie nei momenti di maggior concitazione e allora, tesi come corde, sussultano ad ogni respiro. Accusa oppressione toracica e costrizione gutturale pur non avendo molte sofferenze dal peculiare disturbo che si accentua per cause emotive, subendo alti e bassi e mitigandosi qualora la paziente si distragga o sia in assoluta tranquillità. Il respiro è prevalentemente a tipo costal superiore ed esiste apparente antitesi fra torace ed epigastrio, non dovuta generalmente però a vera dissociazione: durante l'atto inspiratorio infatti, non solo la testa è proiettata in avanti, con contemporanea partecipazione de' muscoli mimici, non solo si ha la violenta e quasi spastica contrazione dei muscoli ausiliari del collo, ma lo stesso si nota a carico dei pettorali, di cui sotto la cute delineansi le digitazioni, mentre i monconi delle spalle vengono energicamente tratti in avanti ed in alto con vivace sollevamento delle spalle; e ciò porta naturalmente ad un avvallamento toracico-superiore in antitesi per tempo con il sollevamento dell'epigastrio, come risulta dalle grafiche raccolte, ma senza corrispondere per questo ad un atto espiratorio. Talvolta poi il torace tende a mantenersi fermo, come spasticamente contratto, sì che anche il ritmo fra epigastrio ed addome non è concordante.

Il respiro è però sempre molto frequente (95-100-110 al minuto), affatto irregolare, aritmico, ineguale per contrazione dei muscoli respiratori incoordinate e sussultorie, per il ritmo variabile nei vari momenti, per la diversa partecipazione dei diversi segmenti.

Il sistematico esame del resto null'altro degno di speciale menzione fa rilevare, se si eccettua l'esistenza di punti mammari ed ovarici bilateralmente e di parestesie con fugace senso di debolezza agli arti superiori, ove nei tratti distali si nota lieve ipoestesia tattile e dolorifica. Singolare interesse offrono le grafiche ottenute durante il passaggio dalla veglia al sonno e corrispondenti alle grafiche N. 9 e 10 della tavola annessa; ma siccome di esse verrà fatta analisi minuta nella discussione del caso, così mi esimo a scopo di brevità dal farne ora la descrizione, solo limitandomi a rilevare che in numerosissime osservazioni sempre mi fu dato di constatare che raccogliendo ininterrottamente la grafica del respiro (che io prendevo allora al solo epigastrio) dalla veglia fino ad ammalata del tutto addormentata, il passaggio dal tipo morboso al normale avveniva costantemente secondo un particolare tipo intermedio di respiro periodico che più o meno dura nelle varie osservazioni e che è caratterizzato da lunghe pause di variabile durata, fra di loro separate da gruppi ravvicinati di respirazioni. Durante le pause si nota un lieve aumento del tono muscolare, e i gruppi constano di respiri che hanno la stessa frequenza di prima, contemporaneamente verificandosi un forte aumento della tonicità muscolare. Per tutte le altre particolarità rimando alla descrizione che ne è fatta più avanti ed alla osservazione delle grafiche N. 9 e 10 della tavola.

Il decorso mostrò una notevole resistenza della paziente alle manovre suggestive, chè a seguito di applicazioni più o meno clamorose e impressionanti fatte (dopo opportuna preparazione dell'ambiente e dell'ammalata) personalmente dal

Professore si aveva una tregua assoluta ai disturbi, ma breve, di soli 15-20 minuti all'incirca.

Evidentemente anche meno sarebbe bastato per dimostrare la guaribilità della forma col mezzo della suggestione e per documentare la sua natura isterica, e difatti dopo ripetute sedute, un giorno a seguito di applicazione oltremodo teatrale ogni manifestazione morbosa repentinamente cessò (essendo contemporaneamente scomparsi i fatti a carico della gola e dell'accomodazione) e la paziente tornò a casa perfettamente guarita.

Ho incominciato col riferire in dettaglio queste due osservazioni ad un tempo, non tanto per le singolarità cliniche offerte, quanto — mi si passi l'espressione — per una specie di organizzazione della forma anorganica nella prima e di automatizzazione della stessa nella seconda.

Nel primo ammalato infatti non già troviamo la volubilità e saltuarietà proprie delle forme isteriche, ma — attraverso modiche oscillazioni in più ed in meno — un progressivo e continuo perfezionamento della forma morbosa, la quale ha finito per assumere un tipo determinato, che è il perno ormai, attorno al quale si svolge ogni disturbo e per indurre, con la persistenza del pervertimento funzionale, delle alterazioni anatomiche quali le depressioni e deformazioni toraciche che, assenti allorquando or son quattro anni lo accogliemmo la prima volta in Clinica, sono ora assai manifeste. Vi è anche attualmente, è vero, una variabilità continua dei fenomeni offerti nel senso di incoordinati e atassici convellimenti muscolari nei più diversi gruppi di muscoli, ma trattasi più che altro di fenomeni secondari e sovrapposti, di un alone per così dire, mentre la turba fondamentale permane immutabile e fissa. E così, come già altra volta le uniche lesioni organiche riscontrate, lo furono prevalentemente a sinistra (deviazione del setto nasale con ipertrofia del cornetto inferiore, catarro cronico e ipousmia sinistra) tutto è ora da questo lato accentrato, onde quivi si dànno e sollevamento del padiglione auricolare, e stiramento improvviso dell'angolo boccale con sibilo, e guizzi facciali, e movimenti del moncone della spalla, e scosse cloniche dei pettorali, e maggiore sensibilità del cordone spermatico sinistro.

E a questo lato iniziano e sono più alte le espansioni respiratorie, da qui incomincia una retrazione spastica del torace propagantesi poi com'onda contrattile, in basso, cui segue il sollevamento epigastrico e solo più tardi e in minor grado (vedi le grafiche n. 6, 7 e 8 in testo) la compartecipazione del petto di destra, quasi come passivamente rimorchiato (ricorderò un caso di spasmo clonico unilaterale della respirazione, descritto da Schapiro).

Vi è quindi in tutto ciò qualche cosa come di sistematizzato o per lo meno di logico, giacchè proprio là ove si riscontra una spina morbosa verosimilmente suscitatrice di riflessi o di stimoli abnormi, maggiore si dà l'accentrarsi dei fatti morbosi. Che non si tratti di forma a substrato anatomico non va revocato in dubbio e basterebbe a dimostrarlo il fatto della cessazione completa di ogni disturbo durante il sonno, la relativa indifferenza degli altri visceri e sistemi, ma forma isterica o forma riflessa? Nè bastano questi quesiti perchè viene anche fatto di chiederci se non siamo di fronte ad una speciale ed anomala forma o di tic o di corea cronica parziale o di forma

mista, essendo noti anche casi (Oppenheim, Raymond, Liebers) di contemporanea esistenza di corea e di malattia dei tics.

Riguardo all'isteria senza più — prescindendo per ora dalla controversia suscitata da Babinski e non ancora risolta — va di nuovo fatto rilievo alla relativa fissità e logicità della forma, all'ormai lungo decorso durante il quale non sbalzi, nè variabilità, ma un lento e graduale intensificarsi dei disturbi fino al quadro attuale; e se la malattia ha esordito in un periodo per l'ammalato di preoccupazione, non si vide nè allora nè poi un rapporto di proporzionalità con lo stato dell'animo, chè se il paziente offre delle giornate peggiori, queste sono piuttosto in rapporto con le condizioni atmosferiche. E per la psiche non tendenza all'iperbole, non emotività esagerata nè impressionabilità oltre la norma, ma preoccupazione per la sua malattia in giusta proporzione con l'entità del disturbo, nè speciale influenzabilità alle manovre suggestive; il paziente è docile, di carattere concentrato e chiuso a fondo malinconico, un po' cocciuto — e analizzato dappresso — la sua psiche richiama piuttosto quella di un ticcoso. Di più l'esperienza ci ha ormai appreso che nelle forme puramente nevrosiche del respiro è soprattutto la frequenza che viene più comunemente colpita o da sola (polipnea, tachipnea) o associata ad altri disturbi, mentre qui, ove tanta è la perversione qualitativa relativamente scarsa è la quantitativa, chè il respiro è in media di 30-34 al minuto e se più frequente figura nelle grafiche, devesi alla maggior concitazione del paziente obbligato alla immobilità durante le registrazioni. Mentre l'alterazione qualitativa non potrebbe esser maggiore: detraendo infatti da quegli intercorrenti respiri profondi che dissi a tipo sospiroso e durante i quali torace e addome ancora ritrovano la loro sinergia e fermo restando il tipo fondamentale della turba respiratoria prevalente a sinistra, i rapporti di sinergia funzionale fra i vari gruppi muscolari sono profondamente disordinati; nè è soltanto l'indipendenza dei muscoli toracici dal diaframma che si verifica, ma ogni segmento sembra aver persi tutti i suoi rapporti di colleganza con gli altri, sì che narici, lingua, corde vocali, muscoli ausiliari respiratori, muscoli pettorali ed addominali entrano in una disordinata serie di spastici convellimenti. E l'indipendeza è tale — basta uno sguardo alle grafiche per convincersene — che può talora aversi una speciale alloritmia in uno e non negli altri segmenti così come si dà evidente nel tracciato n. 6 in testo, assai simile per forma — nella sua linea inferiore — a quello da me raccolto in un caso di spasmo clonico alloritmico del diaframma e che riprodurrò più avanti. Siamo quindi di fronte ad una dissociazione respiratoria del più alto grado, ma — coerentemente a quanto si è detto — di significato e rilievo ben diversi dal respiro dissociato di Grocco. E tanta atassia può indubbiamente presentarsi — e di preferenza anzi — nell'isteria, ma nel caso nostro un fatto veramente importante non dobbiamo trascurare e cioè i reperti a carico del naso a sinistra, non tanto perchè è di nozione comune quanto sovente essi rappresentino la causa suscitatrice di disturbi respiratorî più o meno clamorosi cui basta talora a far, temporaneamente almeno, sparire una generosa cocainizzazione della Schneideriana, ma pel fatto speciale che nel L... tutta la sintomatologia si è appunto a sinistra accentrata, rendendo maggiormente probabile e presumibile che la spina organica si sia fatta direttamente suscitatrice di forma

funzionale e che si sia quindi piuttosto in tema di forma riflessa. Ma a noi manca qui una controprova, non rara ad aversi per queste forme, e cioè la scomparsa dei fenomeni diffusi dopo ablata la causa locale, poichè il paziente rifiutò di sottoporsi a qualunque intervento sul naso e che noi avremmo volentieri intrapreso a scopo altresì suggestivo; dubito pertanto se ne avrebbe avuto grande vantaggio, la forma essendo bensì anorganica, ma ormai per così dire organizzata sì da richiamare nel sua complesso anche l'idea di una manifestazione, anomala o circoscritta, di malattia dei tics (Guinon e Gilles de la Tourrette). La psiche, già lo dissi, non è di isterico, ma piuttosto richiama il ticcoso, nè qui mancano la predisposizione nevropatica famigliare e stigmate degenerative, quali l'anomalia, benchè lieve, nell'impianto dei capezzoli e soprattutto l'asimmetria facciale ben manifesta e marcata: e il decorso è per una graduale progressione continua (raramente anche nei tic si dànno però più o meno durevoli soste) e nel quadro clinico stesso sono alcune note che ne richiamano l'idea, quali il decorso, il carattere fondamentalmente sistematico del disturbo, il tipo di alcuni movimenti, la compartecipazione ai convellimenti dei muscoli facciali, il particolare rumore che — oltre al sibilo inspiratorio — il paziente talora produce e che spesso coincide con brusca e improvvisa chiusura della glottide.

Metterò più avanti in evidenza la grande frequenza con la quale in forme nevrosiche respiratorie si dà emissione di suoni nel modo il più vario ed il più clamoroso, ma in questi pure può farsi distinzione talora, chè nel caso nostro l'emissione del particolare grugnito era violenta ed esplosiva così come appunto si dà nei casi di malattia dei tics; mai vi fu coprolalia. Nè d'altra parte per la somma delle considerazioni esposte parmi il caso di intrattenermi sulla eventualità di una anormale forma di corea cronica.

Riassumendo quindi non va revocato in dubbio: 1° che in terreno predisposto e a stigmate degenerative, una cronica affezione nasale disturbante il passaggio dell'aria e rappresentante l'origine di abnorme riflesso si è costituita spina suscitatrice di una particolare alterazione funzionale respiratoria, i caratteri della quale richiamano le forme ticcose; 2° che nel caso esposto abbiamo un classico esempio della possibilità che in tutti i gruppi respiratori normali ed ausiliari si verifichi la più completa indipendenza funzionale, la più evidente atassia.

L'incoordinazione è del resto sintoma notevolmente frequente nelle alterazioni funzionali del respiro, e — secondo quanto risulterebbe almeno dalle mie osservazioni — secondo una determinata legge patologica e più precisamente, che *allorquando trattasi di forme accessionali l'alterazione morbosa suole essere di preferenza e prevalentemente quantitativa nel senso di modificata frequenza, per lo più osservandosi l'eccesso della funzione (tachipnea, polipnea) e raro essendo il fenomeno opposto; mentre nelle forme continue — presenti cioè più o meno con esarcebazioni durante tutto lo stato di veglia — si dà quasi sempre molto spiccato, talora anzi predominante il pervertimento qualitativo.* E per vero mentre assai numerose sono le forme di tachipnea e polipnea isterica a tipo parossistico che vennero sotto la mia osservazione, in esse solo raramente ebbi a notare quelle anomalie della successione e dei rapporti fra i diversi atti respiratori che si rilevano invece con tanta frequenza ed

evidenza allorquando la turba respiratoria è permanente, durante cioè tutto il tempo di veglia (costante scomparsa nel sonno) (1).

Ma nel secondo caso da me citato, esisteva pertanto contemporaneamente una profonda modificazione anche della frequenza del ritmo, chè mentre nel L... avevansi 30-34 respirazioni al minuto, queste furono nella F... I... in media mai inferiori alle 90 e nelle giornate di maggior agitazione 100-110-120 e più, sì da aversi un ritmo respiratorio notevolmente maggiore per frequenza al cardiaco. E ciò secondo un'altra legge patelogica per la quale può affermarsi che *in generale* (*e dico in generale soltanto giacchè più avanti potrò riferire l'interessantissimo caso di una tachipnea parossistica con perfetta e durevole coincidenza fra ritmo cardiaco e respiratorio*) *nelle forme di polipnea nevrosica esiste uno strano contrasto tra il profondamente alterato ritmo respiratorio e l'indifferenza della funzione cardiaca,* fatto del resto non sfuggito al Tarabini che in tale discordanza trova appunto uno dei segni caratteristici di queste nevrosi. A tal proposito anzi ricorderò come esempio le violente crisi respiratorie che mediante fragorose applicazioni elettroterapiche si provocavano, per scopo suggestivo, nella nostra ammalata e durante le quali la tachipnea era violentissima, l'agitazione estrema, mentre contemporaneamente si determinava una stenosi spastica delle vie aeree superiori con particolare rumore inspiratorio: orbene, *di fronte a tanta esplosione di sintomi respiratori il cuore mantenne pressochè immutato il numero e la qualità delle sue pulsazioni, quasi come se le due funzioni, cardiaca e respiratoria, appartenessero a due distinti organismi*, così come doveasi altresì rilevare in questa come nelle nelle altre osservazioni di turbe nevrotiche respiratorie, l'indifferenza dell'organismo, giacchè per quanto grave e tumultuario risulti il per-

---

(1) Avendo qui distinte forme accessionali e a tipo protratto, forme con prevalente alterazione qualitativa e quantitativa, in eccesso e in difetto, potrebbe forse sembrare desiderabile un tentativo, per quanto necessariamente schematico, di classificazione che stabilisse — a seconda del carattere o dei caratteri morbosi predominanti — corrispondenti categorie. Il prof. Giuffrè per altro già propose di distintamente considerare i casi con alterazione prevalente del ritmo o della frequenza o di tutte e due; lo Strübing distinse neurosi respiratorie da inibizione (spanopnea) e da eccitazione e recentemente (tralascio per brevità le altre suddivisioni proposte) una buona sistemazione è avanzata da Tarabini, il quale alla stessa stregua di quanto vien fatto per le atipie funzionali cardiache, distingue: 1° neurosi con alterazioni di frequenza (suddivise a seconda che vi ha diminuzione o aumento); 2° neurosi con alterazioni del ritmo (suddivise in aritmie e alloritmie). Se non che parmi che di fronte alla notevole prevalenza dei casi nei quali vi ha coesistenza di più anomalie funzionali ad un tempo, come appunto si è soliti in clinica ad osservare, il valore di tali classificazioni (e quella di Tarabini è indubbiamente assai razionale) finisca per esser scosso e tale da non invitare ad un nuovo tentativo di sistematica. Di un criterio però io vorrei si tenesse conto maggiore e cioè dell'accessionalità o meno della forma morbosa e ciò non per portare l'ingombro di un'ulteriore suddivisione, ma perchè — come già abbiamo in parte veduto — vi sono realmente caratteri clinici più propri dell'una che dell'altra forma, per la qual cosa quindi anche dovrebbesi far distinzione tra forme accessionali da un lato e forme a tipo continuativo (nella sola veglia, s'intende) dall'altro.

turbamento della funzione implicante notevole consumo di energia, non viene generalmente avvertita stanchezza di sorta.

Ma prima di passare alla parte più importante di questa osservazione (vedi la storia) e cioè al modo di comportarsi della turba respiratoria nel passaggio dalla veglia al sonno, è bene analizzarne la natura. Poichè se la natura isterica fu sin dalle prime ammessa e in seguito controdimostrata tale dai risultati transitori dapprima e definitivi dipoi del trattamento suggestivo, va però rammentata una serie di casi fra di loro in tal guisa collegati e coordinati d'aver fatto sorgere assai forte il dubbio tra forma nevrosica senza più e forma, isterica sempre, ma di cui spina di partenza fosse un'alterazione eventualmente suscitatrice di disturbi riflessi. Chè, non solo esisteva e tutt'ora persiste ipertrofia della mucosa nasale che rende difficile il passaggio dell'aria, ma la paziente, che aveva sofferto di intercorrenti tonsilliti, offriva paralisi del velopendolo e del costrittore medio della faringe con anestesia e anariflessia quasi assoluta (esame del chiarissimo prof. Toti), nonchè paralisi di alto grado dell'accomodazione (esame dell'egregio dott. Pasetti, primo assistente alla clinica oculistica) onde era logico chiedersi se non era eventualmente in giuoco *anche* una paralisi postdifterica o in altre parole se i fatti a carico della gola e dell'occhio fossero per avventura sintomatici di pregressa infezione difterica o non piuttosto prettamente nevrosici essi pure. Non v'ha dubbio ora che furono tali, in quanto scomparvero repentinamente col trattamento suggestivo e contemporaneamente al dileguarsi della manifestazioni respiratorie (e l'accomodazione si mantenne anche in seguito normale come mi risulta da un esame cortesemente fatto dall'egregio prof. Fabbrini di Pistoia), ma il dubbio era giustificato: chè la paziente portata all'ospedale ebbe praticate 3 iniezioni di siero antidifterico; chè vi fu insistente disfagia e intolleranza completa da parte dello stomaco, chè si diede la suggestiva consociazione di fatti a carico del velopendolo e della musculatura faringea con quelli dell'accomodazione, poichè infine i casi di paralisi isterica della accomodazione sono fra le rarità cliniche, non solo — non ne trovai esempi nella letteratura — ma altresì poi per Babinski e la sua scuola da escludersi senz'altro da tale categoria. Noteremo però che non vi fu febbre, che la paziente parla solo di qualche tonsillite, che la funzione cardiaca non mostrò cointeressamento di sorta, che non eravi neppure affievolimento del riflesso patellare, quale siamo soliti invece di ritrovare in queste forme o spento o indebolito e che tutto infine sparì con la suggestione. Può concludersi quindi non solo che nel caso speciale, tutto il quadro era di natura isterica, ma altresì in tesi generica — come già in Italia Valobra e Levi sostennero — che la definizione entro la quale Babinski ha ristretto l'isteria e i suoi sintomi, non può accettarsi se non a condizione di escludere dal suo quadro sintomi che hanno il diritto di esservi accolti (1).

(1) Rammenterò così che Levi, in una risposta a Babinski a proposito dei suoi eccellenti lavori sul fenomeno della trepidazione del piede, compiuti nella clinica di Firenze, afferma che spesso nell'isteria esiste più o meno sensibile esagerazione dei riflessi tendinei fino anche ad un vero clonismo e che — per quanto essi riflessi non siano nettamente influenzati dalla suggestione e persuasione, la loro esagerazione deve tuttavia considerarsi come fenomeno isterico, concludendo che se i fenomeni pitiatici sono gran parte della

Ritornando pertanto alla nostra ammalata rileveremo una famigliare predisposizione per la presenza in un fratello di simili disturbi respiratori assai meno intensi, ma di carattere analogo (Reckzeh ricorda un singolare caso di tachipnea famigliare giacchè i due genitori e sei figli soffrivano di tale forma), la psiche nettamente nevrosica, la precedenza di un grave trauma morale con intimi contrasti, l'esistenza qui pure di una cronica lesione nasale ostacolante anche in condizioni normali l'entrata dell'aria, il che testimonia una volta di più la grande frequenza con la quale un sistematico esame obbiettivo mette in questi casi in evidenza qualche tara obbiettiva che si costituisce a peculiare predisposizione locale, come se per indurre in patimento funzioni automatiche di tanta importanza, come la respiratoria, non bastasse il perturbato influsso psicogeno solo, ma questo richiedesse anche la cooperazione di una spina organica suscitatrice di abnormi riflessi.

Il respiro fu estremamente frequente, affatto ineguale, aritmico, disordinato, accompagnto da compartecipazione de' muscoli mimici, del collo, delle spalle, dei pettorali, la contrazione dei quali era talvolta sì forte che le digitazioni delineavansi sotto la cute, e ciò concordemente a quanto ho osservato verificarsi in molte di simili forme, sì che parmi che in tesi generica si possa asserire: *che nelle turbe nevrosiche del respiro vi è notevole tendenza allo sconfinamento dell'alterazione funzionale e a trarre in compartecipazione morbosa — per lo più sotto forma di spastiche e disordinate contrazioni — non solo i muscoli ausiliari del respiro e della glottide, ma altresì gruppi muscolari che normalmente nulla hanno a vedere con la funzione respiratoria.*

Nella I. F..... mai vi fu una antitesi *vera* toraco diaframmatica non ostante che la parte alta del torace si deprimesse durante il sollevamento epigastrico, che avveniva non già in causa di un movimento espiratorio attivo in contrasto con l' inspirazione diaframmatica, ma perchè essendo durante l' inspirazione le spalle sollevate e ravvicinate e la testa proiettata in avanti, ne risultava per la regione del giugulo un necessario avvallamento per le dette condizioni meccaniche e non per attiva espirazione. Ciò che del resto è in queste forme molto comune ad osservarsi, e noi abbiamo ben veduto il fenomeno stesso graficamente rappresentato nella precedente osservazione e lo troveremo registrato in molti casi che verremo esponendo così come lo si riscontra fra le altre nelle osservazioni del prof. A. Ferranini, di Titone e Lima, ecc., e in quella recente di Morelli, nella quale anzi l'antitesi stessa avrebbe costituito da sola la singolarità e l'impronta morbosa del caso. Ma

isteria, il pitiatismo non è tutta l'isteria. Ed io m'associo a tale conclusione, oltre che per quanto anche la mia osservazione mi ha appreso, altresì per il fatto singolare ora ricordato e che mi obbliga a ritenere di natura isterica un fenomeno quale la forte paralisi del potere accomodativo (la paziente non disponeva che di 1 ½-2 diottrie di accomodazione con punto prossimo a 50 cm. mentre alla sua età avrebbe dovuto disporre di 10 diottrie secondo la tavola di Donders e di ben 13 secondo le recenti ricerche di Giordano), che insorse e si accompagnò con manifestazioni nettamente isteriche e che assieme ad esse totalmente disparve ad opera di manovre suggestive, e quale tuttavia — che io mi sappia almeno — non è provocabile con la suggestione e persuasione, criterio questo al quale dovrebbe rispondere un fenomeno per acquistare il diritto di cittadinanza in quello stato anarchico e senza delimitabili frontiere che è l'isteria.

la parte più interessante del nostro caso è il modo con il quale, durante il passaggio dalla veglia al sonno, compievasi la trasformazione del respiro patologico in un respiro a tipo normale, giacchè ricorrendo al metodo delle trascrizioni grafiche a registrazione ininterrotta e mentre la paziente riposava tranquilla ed era sul punto di addormentarsi, in tutti i numerosi pazienti rilievi, osservai come fatto costante la insorgenza di un particolare respiro periodico rappresentato da un'alterna vicenda di pause di 15-18 22 secondi e di brevi gruppi con frequenza respiratoria pari alla primitiva.

Analizzando le varie grafiche, si osserva che talora il fenomeno si stabilisce gradatamente, sì che (come nel tracciato n. 9 della tavola annessa), dapprima incominciano ad individualizzarsi gruppi ravvicinati di 5-8-9 respiri separati da un breve riposo, mentre in prosieguo i gruppi si raccorciano risultando costituiti da minor numero di atti elementari e le pause apnoiche notevolmente si allungano; e che talaltra invece (come nella grafica n. 10, tavola stessa), il passaggio dal tipo della veglia alla forma periodica è brusco per l'improvviso stabilirsi di un'apnea cui segue l'alternarsi dei gruppi e delle pause senza che nell'altezza de' singoli respiri si legga il dominio di una regola fissa. Va rilevato invece il notevole sollevarsi della linea inferiore della curva durante i gruppi (vedi grafiche), fatto che non potendo interpretarsi pensando che l'espirazione venga semplicemente interrotta dalla troppa frequenza del ritmo, giacchè la stessa cosa non si osserva allo stato di veglia con una frequenza respiratoria non inferiore, va riferito piuttosto ad un corrispondente aumento del tono diaframmatico (le grafiche riprodotte furon prese all'epigastrio) quasi come se per una cessazione di forze inibitrici del tono, il diaframma subisse durante i gruppi respiratori, solo un incompleto rilasciamento; così come del resto anche durante la pausa la linea va gradatamente salendo, in tal modo esprimendoci un lento e graduale aumento del tono muscolare. E dopo un periodo vario insorge finalmente il respiro normale del sonno, visibile nelle parti estreme delle grafiche che ho riprodotte rimpicciolite nelle parti essenziali soltanto, rappresentato da respirazioni più basse, più rare (20-24 al m.') ritmiche e pressochè regolari solo eccezionalmente osservandosi e affatto all'inizio una tendenza al periodo nel senso di respiri gradatamente crescenti e decrescenti (vedi la fine del tracciato). Un ultimo rilievo pertanto ancora va fatto, ed è che se nei primi 15-20 minuti di sonno dell'ammalata, a respiro perfettamente tranquillo o si produce un rumore nella stanza o si scuote leggermente il letto o altro, insorgono — pure a coscienza perfettamente spenta ed a malata tuttora dormiente — uno o due gruppi come i precedenti (respiri frequenti, ravvicinati, con ipertono) ai quali segue immediatamente di nuovo il respiro normale, esperienza questa ch' io ripetei moltissime volte e sempre con analogo risultamento, purchè eseguita nei primi 15-25 minuti di sonno, riuscendo così a risuscitare artificialmente durante il riposo e senza destare l'ammalata, il tipo di respiro quale si ha nel periodo di transizione dalla veglia al sonno. Facendo ricerche grafiche, infine, dopo somministrazione di bromuro, di cloralio, di solfonale, di morfina, non solo non ottenni accentuazione dei fatti, ma minor evidenza dei medesimi.

Quale pertanto la possibile spiegazione di tale respiro a periodo, proprio nel

momento nel quale cessa il controllo dell'io cosciente sulle varie funzioni e nel quale anche la meccanica respiratoria sta per riassumere il suo tipo normale? (1). Che dopo tanta frequenza respiratoria debbano insorgere delle pause di apnea, nulla di più naturale, la fisiologia da troppo tempo avendoci appreso che a seguito di aumentata aereazione polmonare, in qualunque modo sia essa ottenuta, si osserva insorgenza di apnea più o meno duratura da probabile depressione de' centri per acapnia.

Nulla di più logico quindi che nel caso nostro dopo tanta iperbolizzata funzione respiratoria, insorga l'apnea; ma a questa seguono e quindi si alternano, gruppi respiratori che ancora durante la dormiveglia e forse quando già è stata varcata la soglia-limite fra la veglia ed il sonno, mantengono il tipo e la frequenza di prima, ed io penso che ciò non possa spiegarsi se non invocando una specie di automatizzazione dei centri respiratori al peculiare disturbo funzionale. Nè sembri strano che centri ininterrottamente sottoposti per tutta la giornata ad uno stimolo, probabilmente cerebrale o psicogeno, che agisce su di essi, o direttamente mediante stimolazioni ripetute e frequenti, o indirettamente col sopprimere ipotetiche azioni frenatrici della funzione (il che è assai dubbio), abbiano poi ad adattarsi entro dati limiti a tale legge patologica a cui trovansi sottoposti, tanto più in considerazione del loro stesso automatismo, al quale sovrapponendosi il nuovo regime automatico patologico potrebbe indurre in una certa misura un parziale fugace addattamento. E la riprova di ciò sta, a mio parere, nel fatto che durante le prime fasi del sonno, un rumore nella camera, uno scuotimento del letto, un tocco lieve della persona sono sufficienti perchè — pur non destandosi la paziente e forse neppur riaffacciandosi un oscuro barlume interno di coscienza, ma solo per la lieve scossa indotta nell'organismo — riappaiono e tosto scompaiono 1-2 gruppi con i caratteri descritti. Secondo le mie supposizioni quindi, e pur facendosi parte anche al classico concetto che il periodo stia in tesi di massima ad esprimere stanchezza dei centri, *i due fenomeni pause apnoiche e gruppi respiratori avrebbero in questo caso genesi diversa, le prime non essendo se non la conseguenza comune e generale di precedente iperaereazione; i secondi, invece, rappresentando una specie di automatizzazione e di momentaneo adattamento de' centri alla legge patologica che ininterrottamente sovrapponendosi al regime normale, ne ha retto la funzione durante tutto il periodo di veglia con il proprio ritmo ed i proprî caratteri.*

Comunque, l'osservazione era sotto molti punti di vista estremamente interessante, e simili fatti, ch'io mi sappia, ancora non erano stati segnalati e graficamente documentati, sì che mi è sembrato opportuno di dare a questi miei rilievi una larga esplicazione a contributo dell'intimo meccanismo di taluni perturbamenti della funzione respiratoria.

---

(1) A proposito di ciò va qui rammentato che Morelli in un caso da lui descritto come esempio di « antitesi respiratoria toraco-diaframmatica di origine nevrosica » ebbe ad osservare la persistenza del particolare disturbo durante il sonno comune, mentre sarebbe scomparso solo durante il sonno più profondo per tosto ripresentarsi, e senza che l'ammalata si svegliasse, non appena si toccavano le coperte o la luce le illuminava il viso. E l'A. ammette che la nevrosi perdurasse durante il sonno scomparendo nelle sue manifestazioni motrici solo nella incoscienza completa e profonda e che anche nel sonno la psiche dell'ammalata fosse in tensione aspettante.

***

Proseguiamo pertanto nell'analisi dei respiri nevrosici procedendo speditamente, giacchè non è affatto mia intenzione di intrattenermi a riferire alcuni dati di tachipnea parossistica (1) di natura isterica da me osservati e che appartengono ormai alle osservazioni ahbastanza comuni. Uno solo ne ricorderò come particolarmente interessante per lo stretto rapporto con la funzione genitale, giacchè la fase tachipnoica si presentava ogni mese regolarmente ed esattamente durava dal momento in cui insorgevano le prime moleste sensazioni di turgore e stiramento che preannunciavano la mestruazione (la paziente, una giovane signora, era dismenorroica) fine all'inizio dello scolo sanguigno sì che fu possibile, non foss'altro, di abbreviare gli accessi, col favorire a tempo debito il flusso mestruale; tale caso apparterrebbe pertanto a quelli che il Tarabini considera come dipendenti da riflessi patologici che avrebbero come propria via l'arco di Marchall-Hall e punto di partenza nella matrice, al qual proposito non tornerà inopportuna però una considerazione. È noto che a seconda che i centri e le vie motorie eccitate dallo stimolo periferico abnorme e che col suo ripetersi ha iperestetizzate le vie sensitive afferenti, si trovano o meno normalmante in connessione funzionale con queste, Strübing ha distinto due specie di riflessi, uno fisiologico (che può nonpertanto diventare anormale per la diversa entità dello stimolo), ed uno patologico (che si esercita cioè attraverso connessioni non normalmente percorse). Ed è risaputo altresì — come risulta dalla casistica nota, diligentemente raccolta dal Tarabini nella sua buona monografia « Neurosi respiratorie », e come la mia esperienza mi ha appreso — che assai più spesso di quanto comunemente non si ammetta nelle turbe funzionali espiratorie, bene indagando, si trova, oltre alle cause comunemente note, e più o meno manifeste, una spina organica suscitatrice, che può essere anche minima talvolta, ma che in terreno ben predisposto rappresenta spesso la *parva favilla* suscitatrice di grande incendio. Ma in tutti questi casi io non mi saprei indurre a parlare comunque di forme riflesse, chè la stessa condizione di cose anche assai spesso si osserva nell'isteria senza più, e nelle forme monosintomatiche in ispecie, senza che per questo si agiti per esse la stessa questione.

Fermo quindi restando che si debba continuare a considerare come forme isteriche pure, quelle nelle quali la predisposizione neuropatica ed il terreno neurotico sono tali da darci di per sè sufficiente ragione del quadro morboso, siavi o meno una spina isterogena, dovrebbesi allora — a mio avviso almeno — restringere il concetto e la denominazione di « forme riflesse » a quei casi nei quali il fattore preponderante più che dal terreno è rappresentato dall'entità e persistenza della abnorme causa locale e nei quali questa appunto rappresenta la parte essenziale del determinismo morboso.

(1) In considerazione dei rapporti in genere delle dispnee parassostiche col sistema nervoso, richiamo l'attenzione sul lavoro del dott. Ott (*Sulla dottrina nervosa delle dispnee parossistiche*), secondo il quale la dispnea clinicamente considerata rappresenta una sindrome unica nei caratteri essenziali ma variabile nelle sue manifestazioni e che va interpretata come una particolare espressione di un disordine di alto grado della funzione dell'apparecchio nervoso che regola i movimenti respiratori.

Fra le due classi non sono possibili però distinzioni precise, giacchè è troppo facile il comprendere come risulti malagevole lo stabilire netti confini là ove si tratti di giudicare il predominio di uno fra due fattori morbosi che vanno comunemente associati. E giacchè siamo in argomento, e a proposito di forme riflesse, parmi opportuno far particolare menzione di un fattore (oltre a quelli comunemente noti come affezioni croniche nasali, faringee, uterine, ecc.), al quale solo recentemente si è posto attenzione e cioè, all'abnorme persistenza di una costola cervicale quale fu, ad es., oservata nel caso di Hunt, con spasmo clonico del diaframma, e che può agire sulla funzione respiratoria, essendo tramiti intermedi il frenico e il vago.

Ed ho parlato solo di polipnea isterica più o meno accessionale giacchè mentre potei per es. assistere quest'anno a notevole e persistente spanopnea (10-11 respiri al minuto) in certo S...... affetto da colemia grave per calcolosi, e in analoghi casi non ebbi invece mai la fortuna di osservare casi di oligopnea o spanopnea isterica pura i quali, come è noto, sono del resto di gran lunga più rari, giacchè in tutta la letteratura, di tre soli io son venuto a conoscenza : uno appartenente al prof. Fedeli, nel quale le respirazioni erano 12 al minuto primo con 106-110 di polso: uno del Tarabini, nel quale avevansi solo 10 atti respiratori al minuto, fra loro divisi da pause assai lunghe, talora interrotte da conati di respirazione abortite, ed uno infine di Strübing, nel quale la forma era accessionale e rappresentata da respiri dispnoici e rari accompagnati da senso di costrizione e di paura. Così come è altresì raro, in forme puramente nevrosiche, il riscontro di apnee rappresentate da vera pausa respiratoria, quale coincide e corrisponde cioè ad uno stato di rilasciamento e di riposo, di abbandono per così dire dei centri e dei muscoli respiratori. Ciò che invece solitamente si osserva è un fenomeno di natura e significato affatto contrari, e cioè periodi — è vero — di sospensione respiratoria ma cagionati da uno spasmo tonico dei muscoli del respiro e specie del diaframma, che mantenendosi in istato di contrattura, impedisce movimenti ulteriori fissando la cassa toracica in attitudine inspiratoria forzata e in tal modo provocando l'apnea. E due bei casi li dobbiamo al prof. Maragliano, nel primo dei quali agli spasmi ora tonici, ora clonici dal diaframma, col progredire dell'accesso associavansi spasmi dei vari muscoli inspiratori, e la violenza di parossismi (i quali manifestavansi a periodo fisso o a tipo quartanario doppio) era tale che l'infermo presentava fasi di vera apnea, mentre nel secondo — una donna che aveva presenziati gli accessi del primo — lo spasmo tonico prevaleva sul clonico a tal segno che l'apnea si faceva minacciosa e prolungata.

(Continua).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVII Roma, novembre 1910 Vol. XVII-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Clinica Medica Generale di Firenze

diretta dal prof. sen. Grocco

Studi clinici sulle alterazioni del ritmo respiratorio

(con speciale riguardo alle forme agoniche e alle nevrosiche)

CESARE FRUGONI, Aiuto e docente.

(*Continuazione e fine, v. fasc. 8, 9 e 10*).

Fra i disturbi nevrosici dei segmenti muscolari respiratori, alla *corea* va fatta più parte di quanto comunemente si ammette, essendo frequente a carico loro il rilievo di incoordinati guizzi e convellimenti muscolari, di aritmiche e disordinate contrazioni, sfuggenti ad ogni tipo e classificazione, veramente quindi di tipo coreico. Avendo raccolto tracciati in parecchi casi di corea non solo ho notato l'esistenza di movimenti coreici a carico dei singoli muscoli respiratori, ma non di rado anche un'alterazione del ritmo *in toto*, sì che non già si ottiene una grafica fondamentalmente pressochè regolare ma turbata e deformata dal sovrapporsi di incoordinate contrazioni, ma anche si rileva una notevole aritmia degli atti respiratori che si susseguono ora alti, ora brevi, ora a tipo spastico, ora a tipo sospiroso, ora ravvicinati ed ora riuniti in gruppi fra di loro separati da più o meno brevi ed irregolari intervalli. Fatti questi che io potei ad esempio nettamente osservare e registrare in una giovinetta, B... A..., degente in Clinica nostra nel dicembre 1908 e nella quale la cosa assumeva speciosità maggiore perchè la corea — che era susseguita ad un eritema nodoso — fu a tipo unilaterale sinistro solo con qualche

lieve sprazzo a destra e perchè appunto, oltre alla coesistenza di un respiro ineguale ed irregolare, i movimenti coreici a carico dei muscoli respiratori sembrarono interessare soltanto le sezioni sinistre; e ricorderò così come particolarmente interessante un altro caso di emicorea minor destra pure in una giovinetta, nel quale anche diaframma e muscoli toracici erano tratti in patimento, per quanto in modico grado, solo nelle corrispondenti sezioni di destra. Non ebbi invece a rilevare manifestazioni coreiche nel campo de' muscoli respiratori in due casi da me osservati di emicorea postemiplegica da emorragia cerebrale, così del resto come non ne osservai in una ammalata certa M... E..., di anni 19, ricoverata nelle nostre sale nel 1904-1905 e il cui caso ha speciale interesse per esser stata dal mio Maestro enunciata la diagnosi di emicorea sinistra di natura reumatica complicante una emiparesi destra da probabile pregressa arterite tifosa, osservazioni queste che ho creduto opportuno di riferire non ostante che la scarsezza della casistica non mi permetta trarne delle conclusioni di indole generica, quali potranno risultare da un sistematico studio dell'argomento che un collega di Clinica, per mio consiglio, sta ora facendo.

Delle alterazioni del respiro nella corea già si sono pertanto occupati Haner, Hammond, Broadbent, Roberts, Allen Starr, Lewis Smith, i quali ultimi insistono sui caratteri della voce che ascrivono ad asinergia fra i muscoli respiratori ed i laringei, Ferrand che descrisse una corea respiratoria a forma apneica rappresentata da 4-9 respiri precipitati seguìti da pausa respiratoria, Semon ed Horsley che mettono in evidenza lo spasmo glottideo della corea tipica, Brissaud e Marie che in un fanciullo coreico descrissero una polipnea intensa con respiro bi e tri-partito, Cardi e Cionini che a proposito di una bambina tubercolosa con le massime irregolarità respiratorie per il sopraggiungere di contrazioni disordinate ed involontarie esprimono il giudizio che trattisi di una corea de' muscoli respiratori non ostante che l'atassia perdurasse anche nel sonno, il che — dicono gli AA. — non contraddice essendo noto che la corea grave riflessa (Giuffrè) di origine bulbare e spinale dura anche nel sonno come la corea cardiaca, mentre Pignatti-Morano rimanendo in dubbio diagnostico a proposito di una curiosa osservazione di polipnea con respiri bi e tri-partiti in un caso di corea, preferisce parlare di alterazione del ritmo respiratorio in un coreico, non di vera corea respiratoria. E recentemente William e Grawes affermano la funzione respiratoria nella corea assai frequentemente irregolare per disuguaglianza dei successivi movimenti, improvvisi arresti del respiro talora con inspirazione brusca e profonda che succede ad espirazione esplosiva e con predominio di un gruppo muscolare su l'altro (diaframma sul torace o viceversa), così del resto come si possono avere delle coree parziali ad alcuni gruppi soltanto, onde il Massei ricorda la corea laringea descritta da Schrötter e Chiari e la quale porta ad incoordinati movimenti delle corde con esagerazione della sensibilità riflessa e ad una tosse conquassante, frequente e particolare. Comunque, non è a meravigliarsi possa avvenire a carico de' muscoli della vita vegetativa quanto anche si osserva in quelli della vita di relazione sebbene con intensità e con frequenza solitamente minori e ciò appunto in rapporto alla maggior resistenza che — secondo una provvida legge naturale — essi oppongono a cause perturbatrici; conosciamo esempi, del resto, nei quali potè parlarsi di corea del cuore. In tal modo allora considerando le

cose, la questione della sede dei disturbi coreici nel campo dei muscoli respiratori rientra nella dottrina generale della corea e sarebbe fuor di luogo e di tempo se io qui mi addentrassi nel complicato e non per anco risoluto problema.

Altro quesito patogenetico che più dappresso ci riguarda e di soluzione pertanto assai delicata, si riferisce al meccanismo di quelle somme irregolarità respiratorie di natura nevrosica delle quali già abbiamo veduto più di un esempio, e che solitamente rappresentate da spasmi e convellimenti muscolari, diffusi o circoscritti, nel più alto grado disordinati e incoordinati possono costituire dei veri stati di dissociazione funzionale respiratoria ma con aspetto e significato ben diversi però (come già vedemmo) del respiro dissociato di Grocco. Ma in questi casi la forma suole essere assai estrinsecata e sconfinare all'infuori dell'ambito respiratorio onde volta a volta come nei casi da me già descritti si può constatare non solo l'asinergia funzionale de' muscoli addominali, degli ausiliari del collo, delle corde vocali, delle narici, ma altresì la compromissione morbosa di sistemi muscolari che non hanno solitamente rapporto con la meccanica respiratoria come muscoli mimici, lingua, muscoli del tronco, della radice degli arti, ecc., e ciò a clinica testimonianza che anche la patogenesi e la sede vogliono essere diversamente invocate e a lor volta sconfinare ed astrarre dai soli centri respiratori. Più che in tema di esclusiva forma respiratoria siamo quindi in tema di spasmi o sussulti muscolari più o meno diffusi senza mai segno alcuno di patimento diretto, sia pure meramente funzionale, del bulbo. Sì che, riconoscendosi sempre in ultima analisi un probabile *primum movens* di origine psicogena o cerebrale, il punto di applicazione — mi si passi l'espressione — di essa molla morbosa perturbatrice più che il bulbo debbon piuttosto ritenersi le cellule anteriori delle colonne grigie motrici del midollo cervico-dorsale ove, scaglionate con i centri immediati dell'innervazione muscolare respiratoria, altresì trovansi le cellule motrici dirette di quegli altri gruppi muscolari che tanto frequentemente abbiamo visto tratti in compartecipazione morbosa.

***

Nel corso delle mie ricerche non ho avuto occasione di studiar casi di epilessia respiratoria e tanto meno poi di occuparmi delle alterazioni del respiro nelle forme mentali. Ricorderò quindi soltanto e brevissimamente che accanto alla partecipazione più o meno manifesta de' muscoli respiratori all'attacco epilettico, anche fu descritta un' « epilessia respiratoria pura » scompagnata da altre manifestazioni comiziali, così come si ammettono tante epilessie parziali, equivalenti, proteiformi di un accesso epilettico completo. Dell'argomento si occupò fra gli altri il prof. Belmondo che con speciale riguardo menziono giacchè per il primo — come già fu rammentato — egli ci diede durante l'accesso epilettico delle belle grafiche e una chiara dimostrazione della possibilità di un affatto diverso comportamento fra torace e diaframma, sì che nella sua interessante osservazione (epilessia dell'età senile da probabili alterazioni arteriosclerotiche de' centri) talora durante un tetano inspiratorio del primo si avea completo rilasciamento paralitico del secondo con continue irregolarità fra le due grafiche. Dell'argomento ebbero a scrivere anche Gowers, Romberg, Salter, Vollaud, Féré e molti altri sì da resultarne in complesso provata non solo l'eventualità di crisi epilettiche esclusivamente respiratorie, ma

altresì della partecipazione diversa ed esclusiva all'accesso dei vari segmenti muscolari il che torna a controprova una volta di più della molteplicità, individualità e dissociabilità dei centri stessi.

Nei malati di mente pure furon notate le più diverse modificazioni respiratorie (Zenker, Miokle, Régis, Musso, Gucci, Rossi, Klippel e Boetau, Pachon, ecc.), di cui le più frequenti rappresentate o da vera respirazione periodica (recentemente D'Ormea ha insistito sulle irregolarità di forma e sulla tendenza al periodo nella demenza precoce), o da un particolare tremito de' muscoli specie nell'angoscia precordiale dei malinconici (Musso), e da uno speciale tremore a rapide scosse proprio dei paralitici progressivi (Parisot, Rossi), o dalle maggiori perturbazioni quali il D'Ormea ha rappresentate e le osservazioni del quale già ho più addietro commentate. La impressione generica pertanto che dalla lettura di queste memorie si trae, tanto più raffrontandone i risultati esposti con quelli emersi dagli studi da Mosso, da Obici e da altri compiuti intorno all'influenza del lavoro intellettuale e dello stato psichico sul respiro, si è che il cervello esercita esso pure una permanente azione regolatrice dell'attività respiratoria sì che l'integrità delle sue funzioni è fattore non necessario ma certo assai utile al regolare funzionamento di esse.

Già ho detto della grande frequenza con la quale si osserva in tali forme nevrosiche emissione di voce che si ha in una notevole percentuale di casi, secondo le più svariate e strane foggie e modalità, come rumori in- ed espiratori, singhiozzo, sibilo, rutto, gemito, con suoni ora inarticolati, ora complessi, ora esplosivi o con altre manifestazioni più o meno sonore, sì che il prof. Baduel illustrando 4 interessanti casi occorsi or son molti anni nella Clinica nostra intitolava la nota clinica « singhiozzo, ruggito e rutto isterico ». Onde vedemmo nel primo ammalato e l'intercorrente presentarsi di un sibilo inspiratorio e l'emissione di un suono esplosivo simile talora ad un grugnito, mentre nella seconda osservazione figura costante e disturbante un particolare rumore che udito un po' da lungi richiamava il tubare di un piccione, così come appresso vedremo, l'importanza del singhiozzo, così infine come posso qui richiamare il caso di una ammalata certa A... C..., ricoverata in Clinica nostra nel maggio 1906.

Sin dal febbraio però essa accusava la sensazione come di un ostacolo alla discesa del cibo lungo l'esofago e contemporaneamente una specie di singhiozzo e di contrazione diaframmatica che facea dileguare la sensazione abnorme avendosi per un'ora all'incirca in corrispondenza dei pasti il continuo alternarsi di 2-3 di questi atti e di una piccola pausa, ed essendosi aggiunti più tardi classici fenomeni isterici (crisi con grida, contrazione tonica della gamba e del braccio di destra); ricorre poi alla nostra Clinica pel continuo accentuarsi del detto disturbo. Ed esaminata dappresso essa mostra uno speciale tipo di respiro con particolare rumore: il fenomeno è preceduto da un rapido movimento di ascesa della laringe e del pavimento boccale al quale segue lo spostamento in basso della regione sopraioidea con discesa del tubo laringo-tracheale ed aumento della circonferenza basale del collo, con il che è sincrono un movimento di chiusura delle labbra ed un complesso atto respiratorio a cui prende parte principalmente il diaframma che si contrae determinando sollevamento dell'epigastrio mentre la metà superiore del torace subisce un manifesto abbassamento, e mentre la paziente emette un suono inarticolato, prolungato, a bassa tonalità come un grugnito. Il fenomeno dura pochi secondi, si ripete due, tre volte con gli stessi caratteri per riprendere dopo una pausa che è variabile, ma per lo più uguale alla durata del precedente gruppo; un'ora circa dopo i pasti il fenomeno cessa. Con poche sedute elettroterapiche ogni fenomeno scompare.

Caso questo che non richiede speciali commenti e che nei rapporti del sollevamento ritmico del tubo laringeo e dei fatti a carico della deglutizione richiama in parte l'interessante osservazione di Ernst ove come forma di nevrosi post-traumatica esistevano ritmiche scosse del laringe, dei muscoli del palato molle, della base della bocca e della lingua con partecipazione del diaframma, sapendosi d'altra parte dalle osservazioni di Böek, Kupper, Schech, Avellis, Holmes, Oppenheim, Siemerling che non di rado si dànno spasmi della muscolatura del palato molle e del pavimento della bocca sintomatici invece di lesione materiale nervosa.

Assai frequente è il singhiozzo isterico, presente ad esempio in 3 delle 4 malate ora ricordate del prof. Baduel, essendo il singhiozzo — com' è noto — dovuto ad una repentina e brusca contrazione diaframmatica accompagnata da un particolare rumore affatto involontario, repentinamente interrotto da occlusione improvvisa delle corde vocali; e trattasi allora non di rado di forme assai insistenti e delle quali va con la massima minuzia ricercata una eventuale spina causale per porre adeguato rimedio. Rammenterò così il caso di una giovane signora squisitamente nevrosica che io ebbi in osservazione perchè intercorrentemente affetta da attacchi di molestissimo singhiozzo, anche della durata di parecchie ore e i quali succedevano ad ogni emozione, ad ogni turbamento dell'animo (la paziente era impressionabilissima) accompagnandosi ad un senso di molesta gonfiezza e tensione dell'epigastrio. Avendo osservato però che in tali condizioni la paziente, assai emozionabile, onde rattenere pianto o sospiri e senza rendersene conto, inghiottiva con successivi atti di deglutizione notevoli quantità di aria, la quale fortemente distendendo lo stomaco e sollevando il centro frenico stimolava il diaframma, richiamai su ciò la vigile attenzione dell'ammalata invitandola a sorvegliarsi e apprendendole a combattere l'aereofagia, e potei in breve assistere alla scomparsa del fenomeno. È troppo naturale per altro che così come il singhiozzo si può dare per stimolazioni freniche da causa anatomica (citerò ad esempio che in una bambina morta nel maggio di quest'anno per tubercolosi disseminata e nella quale negli ultimi tempi eravi stato insistente il singhiozzo, si riscontrarono poi all'autopsia noduli multipli disseminati sul diaframma) a maggior ragione possa verificarsi allorquando il diaframma si trovi ad esser stimolato o disteso come appunto si avvera in forme di timpanismo e di aereofagia isterica. Le condizioni gastriche del resto sempre vanno volta a volta attentamente considerate di fronte ad ogni forma di dispnea o di turbe funzionali respiratorie e ce ne fanno edotti le sindromi descritte da Sahll, da Rosembach, da Galli « *Ueber einer eigenartige Dyspnee gastrischen Ursprungs* » e per le quali appunto nel determinismo genetico dell'alterato respiro va fatta buona se non massima parte alle condizioni dello stomaco.

Il che non toglie che talora il singhiozzo appaia senza alcuna causa, apparente almeno, ed *ex se* (Makelarie), come in un'osservazione del prof. Maragliano nella quale manifestavasi ogni volta che l'ammalata, una ragazza di 18 anni, tentava di inghiottire qualcosa, e così come dominò nell'interessantissimo caso, una ragazza di 22 anni, recentemente descritto dal prof. A. Ferranini. Questa paziente da tre anni, solo con qualche periodo di tregua, presentava una clamorosa forma di singhiozzo associato ad un urlo i quali scomparivano nel sonno e che — presenti in tutto lo stato di veglia con una frequenza che variava da un urlo-singhiozzo ogni 2-3 m.

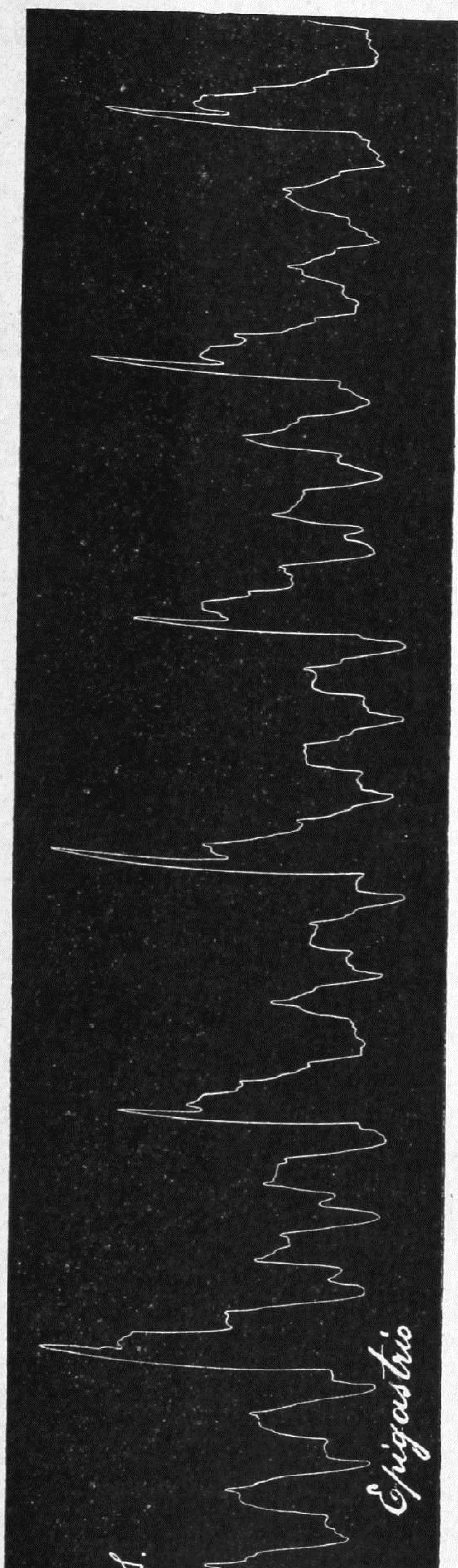
a 7 per minuto — offrivano fra l'altro la singolarità di un ritmo ben determinato nel senso che di solito era pressochè uguale lo intervallo di tempo intercedente fra l'uno e l'altro urlo-singhiozzo. A questo poi volta a volta associavansi, ma più raramente, vomito, anoressia, starnuto, tosse, sbadiglio, anche coincidendo, con la violenta espansione della base toracica, un avvallamento del giugulo quale altresì resulta nella grafica dal prof. A. Ferranini pubblicata e sul qual frequente fenomeno già ho richiamata l'attenzione. Trattavasi in questo, come in molti dei casi congeneri, di un'isteria monosintomatica e come tale assai ribelle a manovre e pratiche suggestive tanto più che nel caso speciale, come l'A. ben mette in rilievo, l'isterismo non era del tutto *sine materia* trovando la sua base in una anomalia generale intraorganica della più alta importanza e involgente tutte le radici della personalità morbosa e cioè nella assenza assoluta e permanente della mestruazione, per quanto la ragazza avesse 22 anni e fino da 15 avesse presentato come sviluppo e morfologia del corpo, e carattere morale, ecc., il complesso dei cangiamenti propri della schiusa pubere; e ciò è fatto sì grave da rappresentare contemporaneamente sintoma e causa dei più profondi perturbamenti.

E il singhiozzo può essere assai tormentoso ed insistente e in taluni casi, rarissimi però, assumere un ritmo speciale episodicamente manifestandosi per esempio a tipo terzanario o quartanario sì da richiamare nell'aspetto grafico quello speciale tipo di respiro con spasmo clonico alloritmico del diaframma e singhiozzo pure alloritmico che io descrissi or sono due anni in corso di meningite come fenomeno in questo caso a genesi bulbare (per le particolarità vedi l. c.) e del quale qui riporto il tracciato (n. 9).

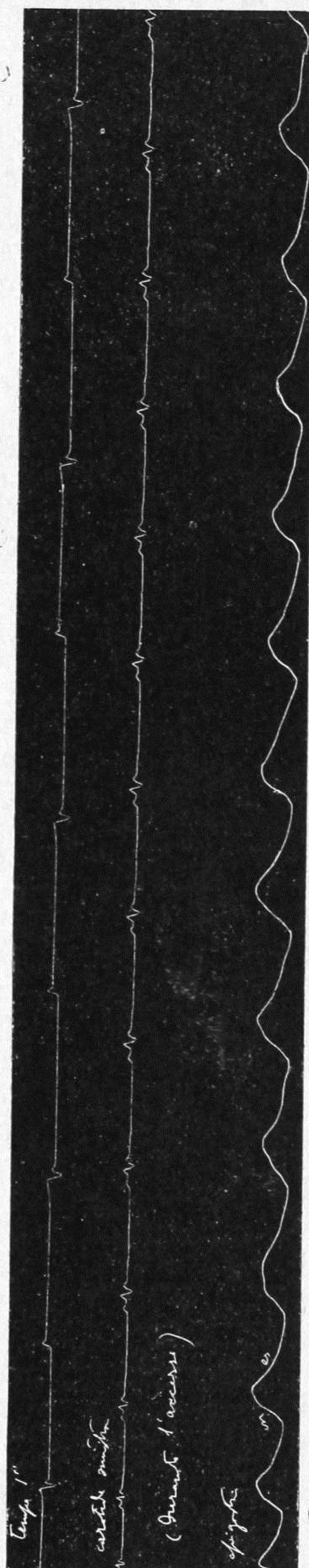
E ciò allo scopo di permetterne la comparazione con la linea inferiore della grafica n. 6 (vedi pag. 464, fasc. 10) appartenente al primo ammalato di neurosi respiratoria da noi esposto e che qui pure riporto e per la strana rassomiglianza fra le due curve e per affermare la *possibile ma estremamente rara evenienza che un fenomeno respiratorio di natura puramente nevrosica assuma una più o meno regolare alloritmia o un tipo arieggiante al periodico; sì che il periodo e l'alloritmia non si possono considerare come necessariamente sintomatici di compromissione di centri cerebrali o bulbari.* Non mi sentirei infatti di convenire col Tarabini che in tema di nevrosi respiratorie ripone la causa del perturbamento morboso in oscillazioni della sensibilità del congegno centrale del ritmo respiratorio e per le quali questo risponderebbe agli stimoli in modo anormale, ritenendo forse più semplice il pensare indenne la funzione dei centri che non abbiamo fino ad ora motivo e ragione di dichiarare compromessi ed anomalo non già il loro modo di reagire, ma gli stimoli, probabilmente di origine cerebrale, che su di essi si scaricano.

Ricorderò infine che il singhiozzo di natura nevrotica, secondo Issailowitch-Duscian almeno, si verificherebbe con gran prevalenza nelle donne israelite e che è in tali casi da Auchard ascritto alle neuro-atassie.

Non ebbi invece occasione di notare casi di spasmo tonico del diaframma di natura isterica che è del resto rarissima (due osservazioni ha rese note Legnani della Clinica di Galvagni) così come non notai ammalati di tetania che offrissero il fenomeno frenico di Soloviev e pel quale oltre ai comuni segni di tetania, si hanno scosse ritmiche della metà sinistra del diaframma che cessano nell'inspirazione profonda e che nella palpazione si intensificano accompagnandosi a singhiozzo; tale



Grafica n. 9.



Grafica n. 10.

fenomeno sarebbe espressione della notevole eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli, propria della tetania, e tale partecipazione del diaframma è fortunatamente assai rara. Così com'è del pari poco frequente la paralisi diaframmatica isterica della quale un'interessante osservazione appartiene al prof. Zagari e che Huchard compendia nella denominazione di « astasia-abasia della respirazione ».

***

Ho più sopra notato — a proposito della 2ª osservazione riferita e sulla base di molti altri casi osservati — che cuore e respiro rimangono in questi ammalati in generale l'uno all'altro affatto indifferenti, talchè possono aversi le più gravi e più profonde alterazioni del ritmo respiratorio e il cuore battere con tutta normalità e regolarità, come se, ho detto, « funzione cardiaca e respiratoria appartenessero a due organismi diversi ». Giova avvertire però che tale dissociazione non è rigorosamente costante e che a questa legge patologica esistono come sempre delle eccezioni; ed io ho la fortuna di poter qui riferire un caso veramente assai raro, e nel quale si dà invece il fenomeno opposto e cioè la *partecipazione morbosa simultanea e perfettamente corrispondente nel tempo del cuore e del respiro sì da aversi fra i battiti del polso e i moti respiratorî un sincronismo perfetto.*

G.... F..., di anni 20, vinaio, celibe, da Lastra a Signa, entra in Clinica il 27 gennaio 1905. Gentilizio immune; ad 8 anni reumatismo poliarticolare acuto e da allora intermittente dispnea e cardiopalmo con dolori epigastrici. A 15 anni si presentarono accessi caratterizzati da un dolore che dallo sterno si irradiava al rachide, al torace, all'addome lungo la linea mediana; il paziente aveva eruttazioni, singhiozzo, talora epistassi e — pare — lieve rialzo termico, mentre contemporaneamente al dolore insorgeva e si intensificava vivo cardiopalmo e dispnea. Non senso di morte imminente nè di grave oppressione, ed il paziente anzi che all'immobilità, era costretto ad agitarsi, a camminare, a muoversi, talora traendo sollievo da una energica compressione contro il torace. Tali accessi, senza cause apprezzabili, insorgevano circa una volta al mese e negli intervalli il paziente stava piuttosto bene pur avendo cardiopalmo da sforzo; da un paio di mesi però le sofferenze cardiache si sono alquanto accentuate. Non contrasse malattie veneree, non è bevitore, fuma poco, fu sempre di carattere assai eccitabile.

Stato presente (per sommi capi). — Decubito preferito il laterale sinistro, mentre il paziente ama comprimersi l'epigastrio e l'ipocondrio destro e poggiare fortemente il dorso contro al cuscino. Pallore del viso, manifeste scosse ritmiche del capo (segno di De Musset) sincrone col polso che è piuttosto celere, frequente (90 al minuto) in notevole ritardo sull'impulso cardiaco. Respiro 28 al minuto leggermente dispnoico a tipo prevalentemente addominale. Senso di battito al capo e di bolo gutturale, danza arteriosa e fremito felino vasale coincidente con la diastole arteriosa, regione cardiaca molto sporgente, violentemente scossa dai battiti cardiaci; il cuore è fortemente ipertrofico (D. O. = ctm. 16; D. T. = ctm. 15 ½) e si hanno i classici segni della insufficienza aortica e mitralica. Il respiro è prevalentemente addominale con assai scarsa partecipazione del torace; doppio tono alle crurali; iperestesia generale ai diversi stimoli, discreta albuminuria senza elementi di origine renale nel sedimento.

Il paziente offre in clinica uno dei soliti accessi coi caratteri descritti (vedi), dolore toraco-addominale, e cardiopalmo intenso; esso è agitatissimo, acceso in volto, smanioso e va cercando una posizione che ne attenui le sofferenze. Il respiro si fa dispnoico e sempre più frequente fino a che il numero degli atti respiratori uguaglia e in modo esatto corrisponde alle rivoluzioni cardiache con le quali

è sincrono perfettamente, come all'evidenza risulta oltre che dall'esame dell'ammalato anche da grafiche contemporaneamente prese all'epigastrio e alla regione precordiale, e che mostrano come la fase inspiratoria perfettamente corrisponda all'atto sistolico e delle quali una riporto impicciolita qui sotto assai dimostrativa (n. 10). La pressione raggiunge in breve i 190 mm.

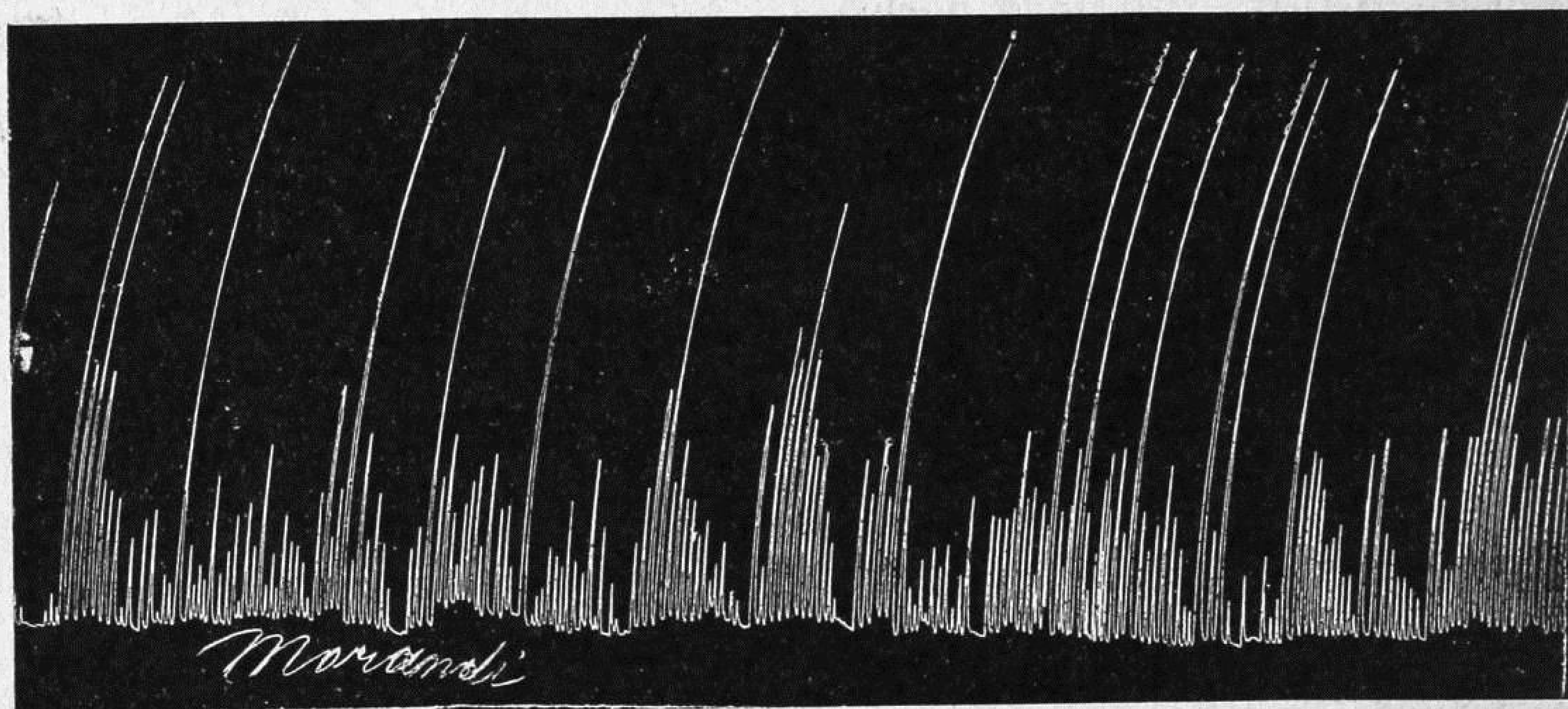
Nella speciale forma dispnoica è in giuoco quasi esclusivamente il diaframma mentre non vi ha partecipazione dei muscoli ausiliari, nè avvertesi aumentata la già scarsa escursione dei muscoli toracici. Il senso di molestia dolorosa ha il massimo di intensità nei pressi della fossa iliaca di destra e, cosa ripetutamente constatata, una pressione ivi energicamente praticata, calmava le sofferenze altresì attenuando anche dispnea e cardiopalmo. Tale accesso in Clinica durò ininterrottamente per più di 3 giorni sempre con più perfetto sincronismo cardio-respiratorio e in tali condizioni l'ammalato fu dal prof. Grocco presentato a lezione; l'intensità era un po' di meno nelle ore notturne, fino a che senza intervento di cure speciali, tutto rientrò nella norma.

Osservazione per certi aspetti analoga a questa è pertanto riferita dal professor Zeri nel 1903 nella persona di un uomo di 38 anni affetto da morbo di Adams-Stokes e nel quale pure notavasi tale sincronismo perfetto cardiorespiratorio non come fenomeno accessionale, ma — nei giorni nei quali esisteva — come un fatto abituale e continuo e con questo carattere, che non solo le contrazioni ventricolari avvenivano soltanto in coincidenza con l'atto respiratorio, ma bensì in rapporto fisso con esso, nel senso che l'inspirazione precedeva l'urto della punta e che questo raggiungeva il suo acme verso la fine di essa. Facendo interrompere per qualche momento la respirazione non si riusciva a togliere l'accordo fra la sistole e l'atto respiratorio, ma esso si ristabiliva invece senza ritardo. Ed il professor Zeri, dopo un'acuta discussione critica, considerata come poco probabile l'ipotesi che tale concordanza delle due funzioni si dovesse ad addattamento meccanico fra cuore e polmoni, pensa piuttosto ad un fatto di regolazione nervosa compientesi fra i due centri bulbari supponendo che le sistoli cardiache coincidano con l'atto respiratorio perchè durante l'inspirazione diminuisce lo stato di esagerata tonicità dei centri inibitori del cuore e aggiunse (pag. 15). « Ammessa una specie di alternativa funzionale fra quei due centri, si comprenderebbe come, per quanto le condizioni meccaniche siano più favorevoli alla sistole durante la inspirazione, pure il cuore approfitti di questo rallentamento di freno inspiratorio da parte del vago per compiere la sua contrazione ventricolare ». E ciò in base a quelle indagini fisiologiche (Einbrodt, Burdon-Sanderson, Fredericq, Wertheimer e Meyer, Aducco, ecc.) dalle quali risulterebbero variazioni periodiche nell'attività del centro inibitore o moderatore del cuore, nel senso che il minimo di sua azione corrisponderebbe all'inspirazione — d'onde acceleramento del polso — e il massimo all'espirazione, d'onde rallentamento.

E risultando ormai in tal modo dal complesso delle ricerche (quelle di Zeri sulla graduale compressione del bulbo comprese) che nell'uomo e negli animali il centro moderatore del cuore sta sotto la dipendenza del centro regolatore del respiro e più precisamente che durante l'inspirazione diminuisce l'influenza tonica inibitrice del 10° sul cuore, e ammesso pure nel caso in parola che la bradicardia si dovesse ad uno stato irritativo del centro bulbare del vago, secondo il prof. Zeri tutto concorda nel far ritenere che le pulsazioni cardiache coincidono con l'atto

inspiratorio perchè si abbassa durante esso la tonicità inibitoria del vago che trattiene il movimento sistolico del cuore (1).

Non va scordato però che l'esistenza di un legame fisiologico fra centri cardiaci e centri respiratori non è da tutti ammessa e che Spallitta, per es., obbietta come mai qualora si sospenda la respirazione artificiale in un cane curarizzato con una dose appena sufficiente ad abolire i movimenti ma che lasci integra tonicità ed eccitabilità del vago, come mai in queste condizioni il ritmo rimanga senza variazioni, mentre secondo i concetti di Wertheimer e Meyer le variazioni periodiche del ritmo cardiaco dovrebbero continuare a prodursi, poichè — se l'azione nervosa che parte dal centro respiratorio per gettarsi sui muscoli dilatatori del torace resta



Grafica n. 11.

inefficace per azione del curaro — essa dovrebbe però pur sempre esercitare la sua influenza inibitrice sul centro cardiaco dal momento che i vaghi conservano tonicità ed eccitabilità. E fa rilevare come sotto l'azione del cloroformio e del cloralosio a dose molto elevata ancora si osservino nella curva manometrica le solite modificazioni respiratorie della pressione, ma si trovino invece scomparsi i mutamenti ritmici della frequenza del polso essendo il pneumogastrico eccitabile sempre, sì che — rifiutandosi di ammettere che per strana dissociazione dei nervi cardiaci del vago, questi siano ancora eccitabili nelle sezioni periferiche, pur più non essendolo nelle centrali — lo Spallitta invece ammette che l'accelerazione cardiaca inspiratoria è un atto nervoso di natura riflessa, del quale son via centrifuga i vaghi e centripeta i nervi del senso muscolare di guisa che dai muscoli inspiratori che entrano in

(1) Non mi soffermerò a trattare a proposito di questo caso del prof. Zeri di eventuali modificazioni respiratorie nel morbo di Adams-Stokes perchè non avendovi portato particolare attenzione, mi mancherebbero gli elementi per farlo. Riguardando però i tracciati di certo M..., che fu in Clinica nostra nell'anno 1907-908 perchè affetto da classica forma di polso raro permanente e nei quali era stato contemporaneamente registrato il respiro all'epigastrio, vi ho notata non solo la massima irregolarità delle respirazioni sopra tutto nel senso dell'altezza e quale in individui normali non è mai dato di riscontrare, ma altresì in alcuni tracciati una certa e manifesta tendenza al periodo ed alla costituzione di gruppi secondo quanto anche chiaramente risulta dall'annessa figura (n. 11). In base a questa isolata osservazione, non avanzo naturalmente nè ipotesi, nè commenti; mi è sembrato però che il fatto non dovesse essere taciuto pel valore che assumere potrebbe da ulteriori sistematiche ricerche specie in quei casi nei quali più che in tema di blocco del cuore, sembrasse di dover ancora invocare la dottrina neurogena o la bulbare.

contrazione, si partirebbero eccitazioni che portano un'inibizione sull'attività tonica dei vaghi, d'onde l'acceleramento del battito cardiaco.

Anche Siciliano, in una rivista piena di pregevoli considerazioni critiche, si è occupato dei rapporti fra centri respiratori e cardioregolatori pur concludendo che nell'uomo le variazioni respiratorie del polso non sono sì frequenti a dimostrarsi come dovrebbe essere se veramente fra le due specie di centri esistesse un legame fisiologico. E cita il caso di una donna affetta da disturbi cardiaci a sede bulbare con ragguardevole e ingiustificabile frequenza respiratoria e nella quale studiando l'andamento della frequenza cardiaca e del respiro, si scopriva fra le due serie di cifre un rapporto *inverso* di modo che ad un numero maggiore di respirazioni corrispondeva un numero minore di battiti cardiaci e più specie nel decubito laterale sinistro senza che di ciò esistesse un'apprezzabile ragione. Siciliano conclude che troppo spesso di fronte a disturbi cardio-respiratori noi corriamo col pensiero al bulbo trascurando gli altri centri, corticali e subcorticali ad es., e che nell'uomo a maggior ragione devono essere particolarmente presi in considerazione e finisce per il suo caso con l'ammettere uno stato di ipereccitabilità de' centri cerebrali sopraintendenti al respiro, dai quali potrebbe irradiarsi una influenza nervosa sopra i centri inibitori cardiaci cosicchè all'aumento del respiro si accompagnerebbe un rallentamento del cuore.

E già che siamo in argomento ancora rammenterò che Zoneff e Neumann in indagini psicologiche hanno osservato che le sensazioni piacevoli accelerano il respiro e rallentano il polso e che l'opposto dànno le sensazioni spiacevoli, mentre Guttmann ha descritto un caso (di probabile paralisi postdifterica del vago pertanto) in cui all'aumentata frequenza del polso (120) contrastava un respiro difficile e raro (12 al m.'), alla stessa stregua con cui si dànno talora cospicue sproporzioni anche in forme puramente nevrosiche fra le quali ricorderò l'osservazione del prof. Fedeli ove con 106-110 di polso aveansi 12 respirazioni soltanto al minuto. Così del resto, come non depongono per un'associazione fisiologica dei due centri le osservazioni — e non son poche — nelle quali ebbe a verificarsi la cessazione funzionale, la morte, per es., dei centri respiratori con la più o meno lunga sopravvivenza anche per ore delle funzioni cardiache. Trattasi in genere allora di casi con ascessi endocranici insorgendo la paralisi respiratoria ora spontaneamente ora durante un intervento operatorio, e fra i più classici esempi ricorderò i 4 di Duckworth, quelli di Fliess, di Russel e Jackson, di Hoffer, di Maceven che protrasse la respirazione artificiale per 24 ore giacchè ancor dopo tanto, pur permanendo assoluta la immobilità respiratoria, il cuore continuava a pulsare, il caso di Darker il quale confessa che le contrazioni cardiache erano ancora presenti dopo due ore e mezza da che egli avea cessato di praticare la respirazione artificiale, e di altri ancora che è superfluo citare, data la grande evidenza del fatto che ci porta ad ammettere come probabile la reciproca indipendenza centrale de le due funzioni se si dà l'evenienza della morte isolata di una di esse con relativa indifferenza dell'altra.

Per ciò poi che riguarda i rapporti fra polso e respiro nel ritmo di Cheyne-Stokes, non starò a ripetere cose note; solo ed anche per limitarmi alle recentissime pubblicazioni, ricorderò due casi assai interessanti che appartengono al pro-

fessor Dagnini, nel primo dei quali aveasi rallentamento de' battiti cardiaci nella prima metà circa della fase dispnoica e all'opposto accelerazione nella prima metà della pausa e a proposito del quale l'A., escluso che le modificazioni respiratorie abbiano di per sè stesse, come condizioni modificatrici del circolo, un'influenza diretta nella produzione di tali disordini, e che possano agire in via riflessa sui centri, e che debba invocarsi la variabile camposizione del sangue, così conclude (pag. 55): « È logico invece il pensare che lo stesso disordine nutritizio degli apparecchi nervosi centrali che insieme alle accennate modificazioni del respiro spesso dà luogo a disturbi periodici delle reazioni pupillari e delle funzioni motorie e psichiche, possa esercitare un'influenza analoga sul centro del vago cardiaco ». Il secondo caso — tutt'ora inedito e che devo a cortese comunicazione privata del prof. Dagnini al quale rivolgo un vivo ringraziamento — riguarda un individuo con alterna vicenda di gruppi di respirazioni superficiali, con gruppi di respirazioni profonde (talora con aumento del tono muscolare) e nel quale esistevano contemporaneamente gruppi alterni di pulsazioni molto frequenti durante la fase di respiro superficiale e di pulsazioni molto rare durante la fase di respiro profondo. Se non che *anche facendo sospendere il respiro durante la fase dispnoica*, il ritmo, malgrado la pausa volontaria, si manteneva lentissimo e viceversa facendo compiere *movimenti respiratori profondi nel periodo della respirazione debole spontanea* l'acceleramento dei battiti si manteneva immutato. sì da potersi a maggior ragione escludere l'influenza della venosità del sangue e del ritmo respiratorio per concludere invece che doveasi piuttosto trattare di contemporanee oscillazioni o dell'eccitabilità, o degli stimoli o di entrambi questi fattori di aumentata o diminuita funzionalità del bulbo (centri respiratori e centri del vago cardiaco).

Ritornando ora pertanto — dopo questa rapida rassegna delle poche nozioni che oggi possediamo intorno agli eventuali rapporti fra centri cardiaci e respiratori — alla nostra osservazione, dobbiamo riconoscerne anzitutto la grande singolarità, giacchè oltre alla già citata osservazione del prof. Zeri non ci fu possibile di rinvenire nella letteratura altri esempi di un perfetto sincronismo cardio-respiratorio quale venne da noi constatato e graficamente raccolto. Se non che, mentre nel caso del prof. Zeri per la coesistenza della forma di polso raro permanente (morbo di Adams-Stokes), aveasi anche al di fuori dei detti periodi un numero di sistoli ventricolari prossimo a quello degli atti respiratori sì che la speciale alterazione si riduceva sopra tutto ad una particolare coordinazione di due funzioni quantitativamente già pressocchè equivalenti, nel mio caso invece durante i periodi di tregua il divario numerico fra cuore e respiro era notevole, con un rapporto di poco inferiore a quello normale (aveansi circa 26-28 respiri su 90 polsi, con un rapporto medio di 1 : 3.4). L'alterazione accessionale è in conseguenza assai più complessa implicando anzitutto l'aumento di frequenza dei respiri fino a far loro raggiungere il numero delle rivoluzioni cardiache e quindi la reciproca e perfetta coordinazione cronologica delle due funzioni.

Non v'ha dubbio che il nostro paziente è un nevrosico chè la psiche, è tale e già in passato ebbe manifestazioni accessionali indubbiamente di tale natura e attualmente offre iperestesia generale di alto grado, senso di bolo gutturale, zone per così dire frenatrici come in corrispondenza della fossa iliaca di de-

stra, ecc.; ed è affetto altresì da una grave cardiopatia di natura reumatica, che si costituisce punto di partenza generatore di ogni suo disturbo organico e riflesso, a base materiale e funzionale. Siamo infatti di fronte, come tanto spesso interviene, ad una sovrapposizione morbosa, chè negli stessi accessi passati e presenti del paziente si legge evidente l'impronta nevrosica. Nessun dubbio invero che possa parlarsi di angina di petto, chè il malato accusa è vero dolori accessionali alla regione retrosternale con cardiopalmo intenso, ma — a parte che mancherebbero ragioni e sintomi per ammettere sia la forma steno-coronaria, che la vasospastica, che la nevritica — non si ha senso di angoscia vera, nè di morte imminente, ma il dolore offre le più diverse irradiazioni con tendenza a sconfinare, ma gli attacchi sono quasi regolarmente periodici (uno circa ogni mese), ma la dispnea è sproporzionata e notevolmente intensa, ma il paziente anzichè dall'immobilità trae giovamento ad agitarsi, a camminare, a muoversi, ma la forma dura da più anni, ma il quadro dura talora 3 e più giorni dileguando poi rapidamente e indipendentemente da sussidi terapeutici, ma v'è tutto un collaterale corteo di sintomi come singhiozzo, eruttazioni, ecc. che vogliono ben altra interpretazione. Ed il paziente ha speciali atteggiamenti che ne sedano le sofferenze, come il poggiare fortemente la schiena contro i cuscini e l'esercitare pressione sull'epigastrio o meglio sulla fossa iliaca destra. L'elemento nevrosico costituisce quindi tutta la cornice e l'alone sintomatico ma del quale è nucleo provocatore la grave cardiopatia e le turbe che ne sono conseguenza diretta, onde l'accesso va pur sempre ritenuto di natura prettamente nevrosica: e tale fu la diagnosi del nostro Illustre Maestro allorquando illustrò e discusse il caso in lezione.

Resta pertanto a spiegarsi, fin dove è possibile, l'intimo meccanismo patogenetico de la forma. Per ciò che riguarda l'aumento numerico dei respiri e considerato come fuor di dubbio che non trattasi di dispnea compensatrice o in dipendenza di particolari esigenze organiche e che deve invece restarsi in tema di una ingiustificabile forma accessionale di origine indubbiamente nervosa, può pensarsi a speciale stato di irritazione e di stimolazione de' centri provocatori del respiro (tachipnea da stimolazione), o ad inibizione di un centro moderatore dello stesso (polipnea da inibizione), o a peculiari condizioni dinamo-funzionali de' centri superiori di natura psicogena. Quanto alla paralisi funzionale di un centro inibitore del respiro, dobbiamo riconoscere anzitutto che per quanto la sua presenza sia stata oltre che affermata da Prévost, Stern, Landergren ed altri, in questi ultimi tempi anche proclamata da Patrizi che in base a minute ricerche ammette nel bulbo un centro inibitore del respiro ben differenziabile funzionalmente dai centri generatori e del quale anzi egli avrebbe potuto studiare la curva della fatica e la restaurazione, tuttavia però molti e del pari competentissimi AA. e fra questi recentemente anche Mosso, lo negano recisamente, e comunque che la clinica non ci ha ancora fornito dati di fatto sufficienti a riconoscerne e ad ammetterne l'esistenza. Facendo dunque astrazione dalla paralisi di ipotetici centri inibitori non resta che invocare un aumento delle stimolazioni, delle quali è pertanto d'uopo fissare la sede. Coincidendo la turba cardiaca con la respiratoria ed avendosi nel sincronismo perfetto la controprova di una momentanea intima correlazione morbosa, vien fatto di rivolgerci al bulbo come quello che in piccolo spazio contiene i nuclei essenziali

dell'una e dell'altra funzione. Ma che tuttavia la sede prima della particolare sindrome clinica sia proprio il midollo allungato, non parmi probabile, e perchè, come abbiamo veduto nella precedente rassegna, ancora ci mancano documenti clinici che affermino una reale colleganza funzionale a sede bulbare fra i centri che presiedono al ritmo cardiaco e quelli che regolano la meccanica respiratoria e perchè la causa unica eccitatrice a sede bulbare portando stimolazioni de' centri respiratori avrebbe anche o indotto nei movimenti corrispondenti qualcuna di quelle alterazioni del ritmo che siamo soliti a considerare come espressione di turbata funzione bulbare, o indotta stimolazione anche de' centri inibitori cardiaci, l'esistenza dei quali non può essere revocata in dubbio, sì da determinare piuttosto un rallentamento nelle contrazioni ventricolari, il che non è. Senza contare che il diaframma solo fu il compromesso e che infine un'eccitazione a sede primitiva bulbare, se dar ragione potrebbe dell'aumento di frequenza dei respiri (non del comportamento del polso), ancora lascierebbe insoluto il quesito del perchè anche si stabilisca il sincronismo da noi messo in rilievo e che costituisce la parte singolare dell'osservazione.

Potrebbe è vero pensarsi che, dato l'abnorme aumento del respiro, il cuore già assai compromesso nelle sue funzioni passivamente si adatti alla funzione respiratoria, creando così nuovi rapporti favorevoli alla sua funzione. Ma tale ipotesi va nel mio — come già nel caso del prof. Zeri — esclusa, sopra tutto per la considerazione che la sistole ventricolare, come anche dalla grafica aggiunta evidentemente resulta, coincide perfettamente e costantemente con l'inspirazione e la diastole con l'atto espiratorio. Ora, da la fisiologia noi ben conosciamo che a causa delle modificazioni respiratorie della pressione endopolmonare e del relativo diverso afflusso di sangue ai polmoni, la inspirazione facilita il riempimento del cuore e la espirazione ne agevola lo svuotamento sistolico ; onde il cuore del nostro paziente, oppresso da due vizi valvolari non troverebbe nel sincronismo della sua contrazione sistolica con l'atto inspiratorio, condizioni a lui particolarmente favorevoli ; alla qual considerazione un'altra va aggiunta e cioè che il concetto di un adattamento puramente passivo in un fenomeno come questo tanto poco cumune, e per quanto accessionale talora di lunga durata (in Clinica la perfetta correlazione cardio-respiratoria durò per 3 giorni) appare anche *a priori* come poco probabile. E allora — coordinatamente a quanto già fu detto sulla psiche del paziente, sul suo stato di agitazione, sui particolari caratteri a tipo nevrosico offerti da molti dei sintomi che formano l'alone fenomenologico delle crisi offerte, ecc., ecc. — non resta che a pensarsi ad abnormi stimoli superiori aventi la sede prima di formazione in centri corticali e subcorticali, a lor volta suscitati o per meglio dire risvegliati dalle reali condizioni patologiche dell'apparato circolatorio, che ad ogni riaccentuazione altresì riverberansi sull'impressionabile psiche del nostro ammalato, obbligandolo a concentrare attenzione e preoccupazione sul cuore e sul respiro. Può allora anche agevolmente comprendersi, come con la crescente agitazione e smania del paziente, progressivamente aumentino gli atti respiratori e come, uguagliato in frequenza il ritmo cardiaco, anche si verifichi — per la dipendenza immediata di una causa comune — quell'affatto particolare e interessante forma di accessionale ma duraturo perfetto sincronismo cardio-respiratorio che abbiamo avuto la fortuna di osservare e di graficamente documentare e che ci è parso meritevole di minuta analisi clinica.

PARTE III.

Conclusioni.

Nonostante che la natura del lavoro non si presti a formulare delle conclusioni riassuntive, parmi opportuno esporre alcune almeno delle proposizioni che derivano dalla lunga analisi fatta.

I.

1° Da un sistematico studio della modificabilità o meno del respiro periodico in genere (dal classico ritmo di Cheyne e Stokes a tutte le innumerevoli varietà di periodo) mediante le inalazioni di O^2, è risultato non potersi asserire, sotto forma di legge generica, che la respirazione periodica è o non è modificabile e suscettibile di venir abolita mediante l'ossigeno. Vi sono respiri periodici modificabili e altri che non lo sono, a tal segno che in uno stesso soggetto e in successivi periodi può aversi risultato opposto, il che non è talora privo di significato. Dal vario effetto dell' O^2 in questo senso, può infatti, fino ad un certo punto, desumersi la maggiore o minore compromissione morbosa dei centri bulbari e dell'intero organismo, la quale è generalmente più grave là ove il ritmo non è passibile di modificazioni e ciò a tanto maggior agione allorquando si tratti di rilievi successivi e con risultati diversi in uno stesso ammalato (grafiche n. 1 e 2 della tavola annessa).

2° Astrazione fatta da rumori respiratori per ingombro delle vie aeree, per paralisi del velomobile, per rantolo agonico od altro, in corso di meningite ed associata ad un respiro intermittante, si dà talora l'evenienza di un vero e proprio *lamento o gemito periodico*, verificantesi cioè solo durante i gruppi respiratori e assente nelle pause di apnea, il quale sta ad esprimere la reazione — per quanto torpida — dell'organismo al dolore. Se ne possono distinguere due forme che chiameremo *a tipo coincidente* e *a tipo ritardante*, nella prima delle quali il lamento comincia coi primi respiri del gruppo, mentre nella seconda solo a metà gruppo o più in là. Studiando allora comparativamente il comportarsi della sensibilità si trova in genere parallelismo fra i due fenomeni, giacchè nel gemito a tipo ritardante notasi durante la pausa insensibilità al dolore ed agli stimoli che si protrae generalmente anche per buona parte del gruppo, non ricomparendo la sensibilità che con l'insorgere del gemito, mentre nel tipo coincidente o non esiste insensibilità nell'apnea, o scompare coll'iniziarsi del gruppo. In base quindi a questi rilievi e allo studio dei casi mi sono convinto che il gemito periodico a tipo ritardante sta generalmente ad esprimere una più grave e profonda compromissione morbosa dei centri respiratori da un lato e del sensorio dall'altro.

3° È noto come in taluni ammalati si possa con mezzi chimici che provocano depressione dei centri bulbari (iniezione di morfina, ad es.) o esagerare uno Cheyne-Stokes preesistente o determinare un respiro periodico in chi non lo ha. Ciò ho osservato talora anche con mezzi semplicemente meccanici, creando un disagio respiratorio, per es. con la semplice chiusura delle narici (v. grafica n. 3 della tavola), nel qual caso il meccanismo ultimo — verificandosi coll'intermezzo della modificata

ematocrasi — è analogo sempre. Qualora con l'indicata manovra si riesca a produrre il ritmo periodico, avremo motivo e ragione per dichiarare i centri respiratori del soggetto in esame come *in latenza di periodicità respiratoria* e per indurne quindi un non indifferente sconcerto delle loro funzioni. Nei miei casi per vero dopo il periodo in tal modo provocato sempre poi ebbi ad osservare — a più o meno precoce insorgenza — la comparsa di respirazione periodica spontanea.

4° Come per primo ho graficamente documentato il respiro atasso-cinesico che prende nome dal mio illustre Maestro, così ho ora potuto graficamente obbiettivare l'associazione e sovrapposizione del respiro periodico, col respiro dissociato di Grocco. In tale forma mista sempre si dànno pause di intercorrente apnea, ma i gruppi risultano costituiti da atti respiratori in dissociazione e che si svolgono cioè secondo quella massima asinergia, quella incongruenza e incoordinazione toraco-addominale, fino ad un'antitesi completa che sono caratteristiche del respiro di Grocco (v. grafica n. 4 della tavola). In tali casi, evidentemente nei centri bulbari respiratori la tendenza alla forma periodica è tale che neppure quei fattori morbosi di massimo pervertimento funzionale che, sconvolgendo ogni ritmo, portano al respiro di Grocco, riescono a turbare l'avvicendarsi delle pause e solo estrinsecano la loro azione perturbatrice sulle respirazioni costituenti i gruppi. Il significato prognostico di tale forma combinata è quindi estremamente grave.

5° Il respiro dissociato è meno raro di quanto comunemente si ritiene per quanto non di facile rilievo. Per ammetterlo non basta osservare l'antitesi toraco-addominale che ne è l'espressione estrema, ma è necessario prima eliminare eventuali cause di errore, quali la coesistenza di paralisi parziali di alcuni e non di altri segmenti ed assicurarsi che tutti i singoli atti incoordinati siano movimenti inspiratori ed espiratori veramente *attivi* e non passivamente indotti, nel qual caso altra vuol essere la clinica interpretazione. Quando il respiro dissociato è ben manifesto, è a considerarsi di significato prognostico estremamente sinistro; esso corrisponde alla massima perturbazione dei centri bulbari respiratori e nella semeiotica di stato preagonico merita di trovar posto come una delle manifestazioni sintomatiche più gravi, pur potendo in qualche caso precedere di parecchi giorni la morte e non essendo poi sempre necessariamente seguìto dall'esito letale.

6° Aritmie, ineguaglianze respiratorie e periodicità del ritmo (sonno escluso), sistematicamente ricercate, appaiono fenomeni tutt'altro che rari nelle nevropatie in genere e nei tumori endocranici e idrocefalo di alto grado in ispecie, particolarmente poi allorquando si faccia bruscamente mutar di posizione alla testa dell'ammalato o scuotendola o facendola passare dalla posizione verticale all'orizzontale e viceversa. La periodicità respiratoria della veglia nelle sue molteplici estrinsecazioni sta quindi, é vero, ad esprimere probabile sofferenza dei centri, ma questa non è a ritenersi accentuata e tale da indurre in giustificati timori se non allorquando il periodo sia o persistente o dominante o assai nettamente estrinsecato. In talune di queste forme con alterna vicenda di pause e di gruppi si dànno talora casi nei quali i riflessi patellari, assenti durante l'apnea, si fanno di nuovo provocabili verso l'inizio del gruppo (cianosi), essi pure dimostrando in tal modo un rapporto diretto fra tenore dei gas (e più precisamente di CO^2) del sangue e sue proprietà eccitomotrici da un lato e reattività e eccitabilità cellulare dall'altro.

7° Verso il termine dell'agonia il respiro non di rado subisce una specie di regolarizzazione cessando da ogni ritmo speciale e generalmente facendosi più profondo e più frequente. Primi a paralizzarsi ed a cessare da ogni funzione sono per solito i muscoli del torace; gli ultimi atti respiratori devonsi allora al diaframma e sogliono essere rappresentati da contrazioni brusche, distanziate, sussultorie, senza ritmi speciali e separate talora da lunghissime pause.

***

8° Nelle alterazioni respiratorie nevrosiche o funzionali, allorquando si tratta di forme accessionali, la modificazione morbosa suole essere prevalentemente quantitativa nel senso di modificata frequenza, per lo più osservandosi l'eccesso di funzione (tachipnea, polipnea) e raro essendo il fenomeno opposto (spanopnea, oligopnea). Nelle forme continue invece, presenti cioè — più o meno con esacerbazioni — durante tutto lo stato di veglia si dà quasi sempre spiccato, talora anzi preponderante anche un pervertimento qualitativo. Questo è rappresentato da spasmi per lo più rapidi e fugaci, raramente tonici a carico dei più diversi segmenti muscolari, potendo figurare il massimo disordine e incoordinazione atassica dalle varie sezioni (diaframma, torace, addome, muscoli ausiliari).

Carattere molto frequente è la tendenza a sconfinare, e a trarre in compartecipazione morbosa, sotto forma di convellimenti disordinati, altri territori muscolari (muscoli mimici, del collo, delle spalle, della lingua, corde vocali, ecc.), accompagnandosi spesso a singhiozzo, eruttazioni, emissione di suoni ora inarticolati, ora complessi, ora esplosivi, o ad altre manifestazioni sonore più o meno clamorose.

9° Il riscontro — tanto frequente ad osservarsi — di qualche alterazione organica (a carico del naso, della gola, ecc.) da considerarsi quale spina isterogena, non basta per autorizzare a parlare di forma riflessa, dovendosi riservare tale denominazione a quei casi nei quali il fattore preponderante più che dal terreno nevrosico è rappresentato dall'entità e persistenza dell'abnorme causa locale e nei quali questa appunto rappresenta la parte essenziale del determinismo morboso.

10° Nella *chorea minor* è assai frequente la compartecipazione dei muscoli respiratori e specie del diaframma, resultando per lo più alterato anche il ritmo oltre alla forma dei singoli atti elementari, modificati questi dall'improvviso determinarsi dei convellimenti coreici che in tal modo sconvolgono la normale sincinesia dei vari gruppi respiratori. In parecchi casi di *emichorea minor* mi fu dato non raramente di constatare partecipazione emi-omolaterale dei muscoli respiratori; (lo stesso fenomeno invece non ancora mi avvenne di osservare nei pochi casi di emicorea sintomatica postemiplegica da me fino ad ora osservati per i quali ultimi però in attesa di statistica più numerosa, riserbo le conclusioni).

11° In taluni casi di grave e duratura perversione funzionale del ritmo può osservarsi nel passaggio dalla veglia al sonno e ancora nelle fasi iniziali di questo (vedi, p. es., grafica n. 9 e 10 della tavola) un respiro a tipo nettamente periodico o riproducente in parte la primitiva alterazione; ciò può interpretarsi come una tendenza all'automatizzazione e ad un momentaneo addattamento dei centri alla legge patologica che sovrapponendosi al regime normale ne ha retto la funzione durante tutto il periodo di veglia con il proprio ritmo ed i propri caratteri.

12° Nelle forme nevrosiche esiste in generale la più completa indifferenza fra cuore e respiro, sì che di fronte alle più gravi compromissioni del ritmo e dei caratteri di questo, contrasta spesso l'imperturbabilità di quello, come se funzione cardiaca e respiratoria appartenessero a due organismi diversi. Questa non è però legge assoluta, giacchè fra i miei casi, ad es., uno ve n'è particolarmente interessante (tracciato n. 10 in testo) di tachipnea nevrosica accessionale in cardiopatico, nel quale durante gli accessi, di indubbia natura nevrosica, e per la durata talora di più giorni ininterrottamente, notavasi un costante, fisso e singolarmente perfetto sincronismo cardiorespiratorio, coincidendo la sistole con l'inspirazione.

BIBLIOGRAFIA.

ADUCCO. Annali Freniatr, 1899.
ID. Arch. ital. de Biol., vol. XIII, p. 89 e 96.
BADUEL. Riv. Crit. Clin. Med., 1901, p. 11.
BELMONDO. Vol. in onore del prof. ALBERTONI, 1901, p. 591.
BOERI e SIMONELLI. Gaz. Osped. e Clin., 1900, p. 1249.
CARDI e CIONINI. Atti VIII Congr. med. interna, 1896, p. 294.
CURLO. Gaz. Osp. e Clin. 1905, p. 1556.
DAGNINI. Boll. Sc. Med., Bologna, 1908.
DEGUY. Journ. des pratic., 1898, 9 avril.
D'ORMEA. Note e riv. di Psich., 1908, n. 1 e 1909, n. 1.
DUCKWORTH. The Edinburg med. Journ., 1898, February.
EGGER. Comptes-rendus Soc. de Biologie, 1898, p. 623.
EPPINGER e HESS. Wiener klin. Woch., 1909, 17 giugno.
ERNST. Neurol. Centralbl., 1907, n. 20, S. 954.
FANO. Tutti i lavori trovansi citati dal MURRI.
FEDELI. *Singolare caso di dispnea.* 1897, Pisa (Tip. Mariotti).
FEDERICI. Il Segno, 1890, n. 3 4.
FERRANINI A. Il Tommasi, 1909, n. 26.
FLIESS. Deut. med. Woch., 1908, p, 242.
FOX. Brit. med. Journ., 1898, n. 25 e Centr. f. inn. Med., 1908, p. 889.
FRUGONI. Riv. Crit. Clin. Med., 1906, n. 41.
ID. Gazz. medica ital., 1907, n. 23.
ID. Neurologisches Centralblatt, 1908, n. 5.
GALLI. Berl. klin. Woch,, 1908, n. 32.
GROCCO. Riv. Crit. Clin. Med.. 1904, p. 233.
GUILLAIN et LAROCH. Presse Méd.. 1908, p. 230.
HOFBAUER. *Semeiol. und Differentialdiagn. der Kurzatmigkeit*, ecc. Fischer, in Jena, 1904.
HUNT. British med. Journ., 1909, 7 agosto.
ISSAILOWITCH-DUSCIANI. Presse Méd., 1907, p. 211.
KOROSCILOW e STUDSINSKY. Russ. Wratsch., 1908, n. 44.
LEGNANI. Riv. clin. e farm., 1892, n. 6.
ID. Rif. medica, 1892, p. 179.
LETULLE et POMPILION. Comptes-rendus Soc. de Biol., 1902, p. 525.
LOUBRY. Thèse de Paris, 1906, n. 305.
LEVI. L'Encéphale, 1909, n. 5,
MAKELARIE. Zentr. f. inn. Mediz., 1906, p. 232.
MARAGLIANO E. Gazz Osp. e Clin., 1886, p. 671.
ID. Riforma med., 1887 p. 1646.
MITCHELL. The Americ. Journ. of the med. Scienc., 1893.
MORELLI. Bollet. Soc. Med. Chir. Pavia, 1909, n. 4, p. 485.
MOSSO. Arch. p. le Sc. Med., 1878, p. 401; Atti Accad. Lincei, 1884 85, p. 448-516; Arch. ital. de Biol., 1903, p. 1 e 43; Id., 1904, p. 111 e 169; Id., 1905, p. 81 e 216; Arch. di Fisiol., 1904, n. 1.
MURRI. *Scritti medici* (quivi sono indicati i lavori dei prof. FANO e LUCIANI).
NICOLAIDES. Congr. internat. méd. a Budapest. 1909.
OBICI. Riv. Sper. Freniatr. e med. leg., 1901, p. 1026.
OTT. Estr. Studi Sassaresi, anno VI, Sez. II, fasc. III.

PARISOT. Rif. Med., 1909, p. 1031.
PATRIZI. Arch. ital. de Biol. 1908. p. 449.
PIGNATTI-ROMANO. Gazz. internaz. Sc. med. 1898, p. 577.
PITINI. La med. ital., 1906, n. 26.
RECKZEK. Berlin. klin. Woch., 1901, p. 452.
ROSSI. Riv. Sper. Freniatr. e med. leg., 1893, p. 197.
RUSSEL e JACKSON. Nothnagel's Path. u. Ther., Bd. IX.
SERTOLI. Tesi di laurea in Firenze, 1897-98.
SICILIANO. Riv. Crit. Clin. Med.. 1907, n. 28.
SIMERKA. Zentr. f. inn. Med., 1909, n. 39, p. 961.
SPALLITTA. Arch. farm. e terap., 1901, p. 227.
STICKER. Zeitsch. f. klin. Med., 1896, n. 2.
STRÜBING. Zeitsch. f. klin. Med., Bd. 30, H. 1-2.
ID. Wien. Medic. Presse, 1883, n. 44, 46.
TARABINI. Rifor. Med., 1908, n. 10.
THOMAYER. Cas. ces. lék, 1908, p. 747 (Neurolog. Centralbl., 1909, n. 15, p. 823.
VALOBRA. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 1908, n. 6.
WEST SAMUEL. Quarterly Journ. of. med., 1908, n. 4.
WILLIAM e GRAWES. The Journ. of Amer. med. Assoc. 1909, n. 5.
ZAGARI. *Malattie della regione diaframmatica*. Vallardi.
ZERI. Arch. Freniatria, 1903, p. 260.
ID. Riforma med. 1903, n. 26.

II.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. L. CONCETTI

Calcio e spasmofilia infantile (a proposito della ipotesi di Stöltzner sulla patogenesi della tetania dei bambini)

per il dott. A. LONGO, aiuto e libero docente.

L'ipotesi emessa da Stöltzner per spiegare la patogenesi degli stati tetanoidi dell'infanzia è abbastanza nota, e mi saranno sufficienti poche parole per sintetizzarla, riserbandomi a trattare alquanto più diffusamente i vari attacchi, cui è stata fatta segno, e le considerazioni che a quegli attacchi ha contrapposto lo Stöltzner, avendo costituito queste ultime, il punto di partenza delle mie ricerche, che per quanto non molto numerose, non ritengo prive di interesse.

E' noto come l'allattamento artificiale eserciti spesso un'azione sfavorevole sul decorso della spasmofilia, e che questa, specialmente per quel che riguarda alcuni sintomi (laringospasmo), migliora sensibilmente, e talora guarisce, quando il latte viene assolutamente escluso dall'alimentazione del bambino. Finkelstein (1), volendo stabilire a quale dei vari componenti del latte fosse da attribuirsi l'influenza sfavorevole, che tale alimento esercita sugli stati tetanoidi dell'infanzia, concludeva con lo stabilire per esclusione del grasso, della caseina e dello zucchero che è appunto nei sali che risiede la *materia peccans*.

Partendo da questi concetti lo Stöltzner (2), e passando in rassegna i vari sali contenuti nel latte, credette potere attribuire l'azione spasmogena di esso ai sali di calcio, che nel latte di vacca si trovano in quantità più che cinque volte mag-

giore che nel latte di donna. Somministrando infatti a vari bambini convalescenti di tetania, o con tetania in atto, i vari componenti le ceneri del latte, vide che solo i sali di calcio aumentavano sensibilmente l'eccitabilità galvanica dei piccoli pazienti. In base a questi risultati concludeva che la tetania e gli stati tetanoidi dell'infanzia, con molta probabilità, si possono ritenere come intossicazioni da calcio.

Nel suo lavoro lo Stöltzner non poteva non preoccuparsi e discutere i risultati di altre ricerche antecedenti alle sue, e che tenderebbero ad attribuire al calcio nell'organismo proprietà biologiche diametralmente opposte a quelle che vorrebbe attribuirgli Stöltzner stesso.

E' merito sopratutto della scuola italiana la ricerca di siffatte proprietà biologiche del calcio. Il Sabatani (3), applicando sulle zone motrici della corteccia cerebrale nei cani soluzioni isotoniche di $Ca\,Cl_2$, ne vide fortemente abbassata l'eccitabilità faradica; questa, al contrario, aumentava, se procedeva ad applicazioni di citrato sodico o di acido ossalico, che precipitavano, rendendoli quindi inattivi, i sali di calcio disciolti. Gli stessi fatti si osservavano ripetendo le stesse ricerche sul midollo spinale e sui nervi periferici. Da ciò concludeva il Sabatani che al calcio spetta nell'economia animale una funzione importantissima, quella cioè di moderatore dell'eccitabilità nervosa. Alle ricerche del Sabatani e della sua scuola lo Stöltzner obbietta che non è detto che altre soluzioni isotomiche, oltre quelle dei sali di calcio, non potrebbero avere uguale effetto, e che quindi questo non si può attribuire al calcio; aggiunge inoltre che non è dimostrato che i citrati e gli ossalati agiscano precipitando il calcio, in primo luogo perchè il calcio non precipita senz'altro dalle soluzioni, e poi perchè i sali dell'acido formico dimostrano uguali proprietà esaltatrici dell'eccitabilità nervosa, non ostante che il formiato di calcio sia alquanto solubile (*a*).

Partendo dalle ricerche del Sabatani, Quest (4), della clinica di Breslavia, dosava il contenuto in calcio del cervello di bambini di varia età, in condizioni normali e di spasmofilia. Dai suoi studi risultò: 1° che il contenuto in calcio del cervello diminuisce con l'età del bambino; 2° che nella tetania, ed in genere negli stati spasmofili dell'infanzia, esso è alquanto minore che in condizioni normali, confermando in tal guisa le vedute del Sabatani. Ricerche analoghe furono eseguite in Italia dal Silvestri (5), e con risultati identici a quelli ottenuti dal Quest. Lo Stöltzner crede di poter demolire senz'altro le ricerche di Quest, facendo notare come il calcio fu dosato solo in 2 o 3 cervelli di bambini presentanti manifestazioni spasmofile, e noi non conosciamo le oscillazioni del contenuto in calcio del cervello di bambini morti per altre malattie; di più osserva come non fu dosato separatamente il Ca della sostanza bianca e della grigia, e deplora che non si siano estese le ricerche al midollo ed ai nervi periferici, essendo ancora tutt'altro che dimostrato essere la tetania una malattia esclusivamente cerebrale. Di più, nota lo Stöltzner, esistono numerose ricerche, le quali, sebbene eseguite per altro scopo, non depongono favorevolmente alle idee di Quest. Da vari sperimentatori infatti si era provato di sottoporre animali di varia specie ad una dieta povera o priva affatto di sali cal-

(*a*) La risposta di Stöltzner appare veramente oscura e poco convincente, più tardi del resto l'A. la modificava in un senso ben diverso, come appresso si vedrà.

cari; or, come han potuto dimostrare Forster (6) e Voit (7), il contenuto in calcio delle parti molli, incluso il cervello, in essi diminuiva fortemente; ebbene, in nessuno di questi animali si è notata ipereccitabilità nervosa, anzi forse all'opposto una grande apatia, accompagnata solo da una maggiore reazione al dolore. A Stöltzner però si potrebbe obbiettare che in nessuno di quegli animali fu ricercata l'eccitabilità elettrica dei nervi; se questa fosse stata ricercata, molto probabilmente la si sarebbe trovata aumentata, come ha potuto osservar Quest (8) in una seconda serie di ricerche. Egli infatti alimentò fino all'età di 5 settimane 4 cagnolini, nati dallo stesso parto, con vitto identico; a partire dalla 5ª settimana, a due somministrò carne di vitella, che è poverissima in calcio, a due altri invece un'alimentazione ricca di sali calcari. Dopo 3-4 settimane, i primi si presentavano, abbattuti, meno vivaci e molto deboli nelle estremità posteriori, in guisa che solo con molta fatica si reggevano su di esse. Tali sintomi si aggravavano rapidamente nei giorni successivi, e ad essi si aggiunse una certa dolorabilità nei movimenti. Fu saggiata allora l'eccitabilità elettrica, e fu trovata aumentata in modo molto evidente. Sugli stessi animali Quest ripeteva gli esperimenti di Sabatani, ma con risultati incerti.

Gli esperimenti di Quest, la cui importanza contro le vedute di Stöltzner appare evidente, furono ripetuti, salvo qualche modificazione d'ordine secondario, dallo Stöltzner (9) stesso. Egli, contrariamente ai risultati ottenuti da Quest, non notò alcuna differenza nell'eccitabilità elettrica del cane nutrito con alimenti ricchi di calcio (*A*), da quella degli altri due sottoposti a dieta povera di calcio, con (*C*) o senza (*B*) l'aggiunta di fosfato di stronzio, se mai un lieve aumento fu notato solo nel cane a cui contemporaneamente fu somministrato del fosfato di stronzio.

I risultati di queste ricerche, pur non concordando pienamente con quelli ottenuti da Quest, non pare debbano deporre molto favorevolmente all'ipotesi di Stöltzner; egli però per spiegarli ammette che l'organismo, non ostante una scarsa introduzione di sali calcari, e non ostante quindi l'abbassamento della loro concentrazione nei liquidi organici e nelle parti molli, possa per un automatismo speciale trattenere ostinatamente il calcio, in modo da mantenere la sua percentuale nei liquidi organici costantemente all'altezza minima necessaria perchè il calcio possa esplicare la sua importantissima azione eccitatrice sul sistema nervoso (*a*).

Oltre che per parte del Quest, gli attacchi all'ipotesi dello Stöltzner si fecero numerosi per opera specialmente di altri allievi della scuola di Breslavia.

Cilbuski (10), studiando poco dopo il ricambio del calcio in un bambino affetto da tetania classica, venne a conclusioni molto più favorevoli alle vedute del Quest

(*a*) Non ostante che il passo tedesco a questo punto sia molto oscuro, spero di aver reso il concetto dell'A. senza travisarlo. Come si vede, si accumulano ipotesi sopra ipotesi, e, non ostante queste, lo Stöltzner non potrebbe dirci la vera ragione, per cui i cani a dieta povera di calcio, in cui la percentuale di Ca nel sangue (pur mantenendosi, secondo la nuova ipotesi dello Stöltzner al limite necessario per la conservazione dell'eccitabilità elettrica normale) bisogna supporla molto più bassa che non nell'altro cane, presentarono un'eccitabilità elettrica uguale a quella presentata da quest'ultimo. In altri termini, la nuova ipotesi dello Stöltzner, potrebbe spiegare tutt'al più perchè un animale a dieta povera di calcio presenta un'eccitabilità elettrica presso a poco uguale a quella di un altro tenuto a dieta normale, ma non spiega affatto perchè debba presentarla uguale a quella di un altro animale della stessa specie sottoposto a dieta ricca di sali calcari.

e della scuola italiana, che non all' ipotesi dello Stöltzner. Le ricerche furono eseguite in tre periodi della malattia. Nel primo il quadro era al completo, ed aggravato anzi da alcuni accessi eclampsici: in quel periodo (3 giorni) il calcio ritenuto fu di gm. 0.132 *pro die*. Nel secondo periodo (anch'esso di 3 giorni) i soli sintomi manifesti erano quelli di Chwostek e l'ipereccitabilità elettrica: e la ritenzione del calcio fu di gm. 0.178 *pro die*. Nel terzo periodo (4 giorni), in cui si aveva solo appena apprezzabile il sintoma di Erb, il calcio ritenuto giornalmente fu in media di gm. 0.334. Or non vi è chi non intenda l'evidente contrasto fra questi risultati e le vedute dello Stöltzner, nonchè l'appoggio che da tali ricerche riceve l' ipotesi contraria del Quest. Per accordar questi risultati con l' ipotesi da lui formulata, lo Stöltzner nella sua reconda nota aggiunge alcune considerazioni tendenti ad annullare tutti gli attacchi, che a quell'ipotesi potrebbero venire dagli studi sul ricambio del calcio. Su queste considerazioni, del resto abbastanza importanti, che costituirono il punto di partenza delle mie ricerche, avremo agio di intrattenerci piuttosto ampiamente più tardi.

Weigert (11), in una breve nota, comparsa poco dopo quella del Cibulski, porta un nuovo contributo in appoggio alle idee espresse da Quest. Egli esaminò il contenuto in calcio del cervello di due cani nati dallo stesso parto, di cui uno all'età di 10 settimane, durante lo svezzamento fu colto da convulsioni, e morì in compendio; l'altro era sanissimo. Nel cervello del primo il calcio vi era contenuto nella proporzione del 0.1252 %, in quello del secondo in quella del 0.1598 %. Il reperto necroscopico fu negativo per entrambi. L'eccitabilità elettrica non fu saggiata, trattandosi di animali adibiti per altre ricerche. Come si vede vi è concordanza assoluta tra i risultati del Weigert e quelli di Quest e di Silvestri. Lo Stöltzner nella sua nota non si cura di esaminare le conclusioni dell'autore italiano, che pure non gli dovevano essere sconosciute, mentre, sebbene in succinto, sono ricapitolate nella nota del Bogen. Quanto alle ricerche del Weigert, si limita a dire che i risultati sono inattendibili addirittura, data la scarsa quantità di materiale di cui disponeva l'A. (i cervelli dei due cani pesavano rispettivamente gm. 57.5 e 58.9); quantità, che se era insufficiente per una sola analisi, tanto più lo era per due, quante su ogni cervello ne ha eseguite il Weigert. Or io non credo che nessuno vorrà seguire lo Stöltzner su questa via, nel ritenere, cioè, inattendibili i risultati ottenuti dal Weigert. Tutt'al più si può esser perplessi nello assegnare a quelle cifre un valore assoluto, ma non si può non convenire con l'autore nel ritenere che nel cervello del cane morto con convulsioni fosse contenuta una quantità di calcio minore che nell'altro, o per lo meno uguale, data la poca differenza che esiste tra le due cifre. Tanto meno io credo che si possa andar d'accordo con lo Stöltzner nel ritenere che le doppie analisi, eseguite dal Weigert, tolgano l'ultima parvenza di attendibilità ai risultati di esse; le doppie analisi invece, ed i risultati concordi, ci dicono che, non ostante che l'A. abbia dovuto eseguire le ricerche in condizioni sfavorevoli, ai risultati medesimi bisogna attribuire un valore non indifferente almeno sotto il punto di vista comparativo. Recentemente lo Stöltzner, in una terza nota comparsa nel *Monatschr. f. Psych. und Neurolog.*, riferisce, non ritenendoli inattendibili, i risultati ottenuti dalla signora Stöltzner, che, analizzando gm. 3.7176 di muscoli secchi e privi di grasso, vi

rinvenne gm. 0.0024 di Ca O. Or dai risultati riferiti dal Weigert si deduce che, anche eseguendo le doppie analisi, egli avrebbe ricavato in ognuna delle quattro analisi eseguite sui due cervelli non meno di 0.003 (cerv. *A*), 0.004 (cerv. *B*) di Ca O. Or se sono attendibili i risultati della Stöltzner, ottenuti da analisi semplici, eseguite su materiale contenente gm. 0.0024 di Ca O, non si capisce perchè debbano essere inattendibili quelli ottenuti dal Weigert, mediante doppie analisi di materiale contenente una quantità maggiore di Ca O.

Nella nostra Clinica il Flamini (12) ha portato il contributo delle sue ricerche alla soluzione della questione, seguendo una via diversa da quella battuta dagli AA. che lo avevano preceduto. Egli ricercò come fossero tollerati i veleni convulsivanti (stricnina, tetanoxina) da conigli e cavie, che non avevano subìto alcun trattamento preventivo, e da altri, cui, o per via sottocutanea o per bocca, era stato precedentemente somministrato del lattato di calcio. Ne risultò che questi ultimi tollerarono dosi alquanto maggiori che non i primi. Molto opportunamente il Flamini conchiude, circondandosi di molte riserve, che se qualche conclusione si può ricavare dalle sue ricerche, questa non sarebbe favorevole all'ipotesi di Stöltzner.

Contro di questa, in base ad osservazioni cliniche, si schierava eziandio il von Pirquet (13) notando: 1° che non è costante l'azione benefica che la soppressione del latte di vacca eserciterebbe sul decorso della spasmofilia infantile; egli anzi non l'avrebbe notata che in un sol caso; 2° che l'eccitabilità elettrica non si fa maggiore nei bambini con lo svezzamento; 3° che in bambini con tetania latente, lo svezzamento determinò solo transitoriamente una esagerazione della eccitabilità galvanica, che poi si abbassò fino a tornare alle cifre normali; 4° che l'ipereccitabilità elettrica si può presentare nei bambini in un periodo di tempo, in cui essi introducono poco calcio, e guarire quando invece ne introducono molto.

Similmente non molto favorevoli alle vedute di Stöltzner sono i risultati favorevoli ottenuti dal Netter (14) nella cura della tetania con la somministrazione di cloruro di calcio. Anche ammettendo con lo Stöltzner che i casi del Netter, lungi dal provare che il cloruro di calcio guarì la tetania, dimostrino tutt'al più che questa guarì non ostante il cloruro di calcio somministrato, difficilmente si riuscirebbe a conciliare questi risultati con l' idea che la spasmofilia possa dipendere da una stasi di calcio nell'organismo.

Bogen (15) nella clinica di Heidelberg volle ripetere, convenientemente modificandole, le prime ricerche di Stöltzner (v. s.) ed ottenne risultati ben differenti: l'aggiunta dei sali di calcio alla dieta dei tetaniaci guariti, non solo non aumentò l'eccitabilità galvanica dei nervi periferici, ma in qualche caso l' abbassò.

Queste sono le principali ricerche cui aveva dato luogo l'ipotesi dello Stöltzner, prima che lui pubblicasse la seconda nota La loro importanza, specialmente per l'uniformità dei risultati, a cui, seguendo le vie le più diverse, si era arrivati, non può sfuggire ad alcuno e potrebbero sembrare superflue ulteriori indagini, se, nella seconda nota appunto, lo Stöltzner, ampliando e chiarendo la sua ipotesi, e sottoponendo ad una critica accurata (ed in qualche punto molto severa) la maggior parte delle ricerche, non tenda a dimostrare come esse non infirmino affatto l'ipotesi da lui emessa.

In poche parole il ragionamento dello Stöltzner si riduce al seguente: il poppante piglia giornalmente una quantità di calcio superiore a quella che e-

mette: dove va a finire questo calcio? Non certo ad aumentare il contenuto in calcio dei liquidi dell'organismo. Se ad un animale infatti si introduce direttamente nel torrente circolatorio (per la via delle vene) gm. 0.02 di $CaCl_2$ si ha maggiore attività delle contrazioni cardiache, e si può avere la morte per arresto del cuore in sistole (15) se si prolunga più oltre l'iniezione. Nessun poppante adunque riterrebbe nei suoi liquidi organici il calcio che immagazzina, senza soccombere in modo analogo ai comuni animali da esperimento. Tanto meno si può supporre che l'aumento del Ca immagazzinato segua l'aumento della massa dei liquidi stessi, in guisa che la percentuale di esso contenuta da quelli si mantenga costante, ciò che evidentemente condurrebbe ad ammettere un aumento enorme di quella massa. Dunque esiste un organo che toglie il Ca dalla circolazione, e lo fissa, rendendolo inattivo, e quest'organo è lo scheletro. Il Ca, che lo scheletro non fissa, in minima parte serve a mantenere costante (quale è necessaria per i bisogni dell'organismo) la percentuale di esso nei liquidi organici e nelle parti molli, in parte viene eliminato (in maggior quantità dal tubo digerente, in minor quantità dall'emuntorio renale), per poco che questi due organi eliminatori del Ca si facciano insufficienti, ha luogo una stasi di Ca nel torrente circolatorio, e quindi nelle parti molli. Così pure una stasi ha luogo quando questi due organi eliminano una quantità normale ed anche superiore alla normale di Ca, ma è deficiente l'attività fissatrice dello scheletro, o peggio ancora quando questo, invece di fissare il Ca che gli arriva dal torrente circolatorio, cede quello già fissato (rachitismo), in guisa da aversi invece di una corrente di Ca (diciamo così) positiva diretta dal sangue allo scheletro, si ha una corrente in senso inverso.

Questo ragionamento dello Stöltzner, inappuntabile del resto sotto qualsiasi punto di vista, dovrebbe togliere qualsiasi valore a tutte le ricerche sul ricambio del calcio nei bambini spasmofili. Infatti il calcio capace di determinare la spasmofilia non sarebbe certo quello fissato dallo scheletro, ma quello circolante nel sangue, e che viene in contatto con le parti molli, e quindi con le varie sezioni del sistema nervoso. Ora la quantità di calcio circolante, evidentemente rappresenta una incognita, che sarebbe facile determinare quando gli altri termini dell'equazione ci fossero noti. Essa infatti dipende: 1° dalla quantità di calcio ingerito; 2° dalla quantità di quello eliminato; 3° dalla maggiore o minore attività fissatrice dello scheletro. Ora le ricerche sul ricambio del calcio, possono determinare il primo ed il secondo termine, ma il terzo ci sfugge completamente, ed il suo valore può oscillare entro limiti vastissimi, potendo aversi o un'attiva fissazione di sali calcarei, o una fissazione nulla, o, infine, una cessione di Ca per parte dello scheletro, per decalcificazione di ossa già formate.

Se questo ragionamento dello Stöltzner frustrava gli attacchi mossi alla sua ipotesi dagli studi sul ricambio del Ca nei bambini spasmofili, e da qualcuna delle osservazioni del Pirquet, Bogen, ecc., altre resistevano ancora. Lo Stöltzner crede che neanco queste infirmino la sua teoria, e si prova a dimostrarlo con considerazioni ed esperimenti di controllo, che in parte ho esposti, e con un'analisi minuta, ma in alcuni punti non altrettanto convincente, delle singole osservazioni, che credo inutile di riferire.

Nei termini così netti e precisi, in cui nella sua seconda nota lo Stöltzner poneva la quistione, le ricerche chimiche, che avrebbero potuto risolverla in un senso

anzichè in un altro, non avrebbero potuto esser quelle intese a studiare il ricambio del calcio, ma bisognava battere altra strada, per cui si potesse attaccar direttamente la questione, e questa non poteva essere che lo studio del contenuto in calcio delle parti molli, e specialmente del sistema nervoso, o del sangue dei bambini spasmofili.

Lo studio del contenuto in calcio del cervello di bambini e di cani spasmofili era già stato tentato, come fu detto, dal Quest, dal Weigert e dal Silvestri, nessun accenno invece (quando furono iniziate ed espletate le mie ricerche) trovai nella letteratura di ricerche analoghe sul sangue. È questa lacuna appunto che con le mie poche analisi ho cercato di colmare.

I casi da me esaminati non son molti, ed il perchè di questa scarsità si comprenderà facilmente, quando si pensi alle difficoltà non lievi che bisogna superare per poter ricavare dai piccoli bambini la quantità di sangue necessaria. Le ricerche furon portate su tre bambini affetti da spasmofilia, e su cinque altri che non presentarono mai alcuna manifestazione spasmofila, ed in cui per i risultati forniti dallo esame elettrico si poteva escludere in modo assoluto qualsiasi sospetto di tetania latente. Dei tre bambini spasmofili solo in due il sangue fu ricavato in vita; dal terzo fu preso dopo morte con la cardiopuntura. La presa in vita fu praticata dalle vene della piega del gomito mediante aspirazione con una siringa uso Tursini della capacità di 25 cmc. Tale modo ha il vantaggio sul salasso, in quanto che permette di utilizzare tutto il sangue ricavato dal bambino, evitando ogni perdita inutile, e non indifferente per i piccoli soggetti. In ogni caso si ebbe cura che la quantità di sangue si aggirasse intorno ai 25 cmc.; quando per un incidente qualsiasi ciò non era possibile con una sola puntura, questa veniva replicata.

Una certa difficoltà si incontrava nell'estrarre dalla siringa tutto il sangue ricavato, ma con un po' di pazienza, con accurati lavaggi si riusciva benissimo a far sì che neanche la minima quantità ne restasse nella siringa. Queste precauzioni del resto erano indispensabili, dato il metodo seguito per determinare la quantità di sangue sottoposto all'analisi; essa infatti veniva determinata per pesata della siringa prima e dopo il vuotamento.

Essendomi stato impossibile in uno dei bambini spasmofili avere il sangue in vita, ho cercato di averlo appena morto con la cardiopuntura. Nel dubbio poi che, per le condizioni speciali, in cui era stata fatta la presa del sangue, i risultati ottenuti non fossero paragonabili agli altri, ho eseguito la stessa ricerca sul cadaverino di un bambino, che mai in vita aveva presentato il minimo accenno a manifestazioni spasmofile, come risultava dalle accuratissime indagini praticate in proposito, e la morte del quale non era stata preceduta dal minimo accenno a fatti convulsivi.

L'eccitabilità elettrica fu saggiata in entrambi grossolanamente (fu valutata solo la CoApK, se $>$ o $<$ di 5 mA) 10-12 ore prima della morte. A tale ricerca in questi due casi non saprei dare il valore grandissimo che do negli altri, in cui fu saggiata pochi minuti prima della presa del sangue. Ciò mi sarebbe stato impossibile in questi due casi; del resto in essi i dati clinici permettevano, come ho detto, di escludere nell'un caso e di ammettere nell'altro senza alcun dubbio la esistenza di uno stato di spasmofilia. Il sangue in entrambi fu aspirato con una comune siringa da siero, versato direttamente in una capsula di platino, e pesato. Quindi, come negli altri casi, veniva calcinato previo disseccamento.

Senza che mi dilunghi in inutili dettagli, dirò che in tutti i casi il Ca veniva dosato dalle ceneri (previa precipitazione ed allontanamento del Fe), precipitandolo sotto forma di ossalato, che, calcinato, veniva pesato come carbonato, e riportato con il calcolo a CaO.

Ecco in breve i risultati delle mie ricerche, preceduti da un breve cenno sulle storie cliniche relative.

A fine di evitare, nell'esposizione di queste, ripetizioni inutili, preferisco accennare in blocco alle condizioni scheletriche ed al genere di alimentazione dei miei piccoli infermi. Questi dati è indispensabile che vengano ben precisati, se si vuol discutere l'ipotesi dello Stöltzner in base alle considerazioni, del resto giustissime, emesse dall'A. nella sua seconda nota, che io ho brevemente riassunto, ed in base ad altre considerazioni non meno importanti, pubblicate in una terza nota e che cercherò di esporre il più brevemente ed il più chiaramente che mi sarà possibile, più tardi.

L'alimentazione era regolata in modo che se una stasi di calcio avesse avuto luogo nei bambin spasmofili, questa avrebbe potuto essere chiaramente svelata. Infatti mentre i bambini normali erano sottoposti a dieta mista (400 gm. di latte, due minestre di riso ed una pagnottella) nei bambini spasmofili la presa del sangue era preceduta da 2-3 giorni di dieta lattea assoluta (litri 1-1.5).

Per quel che riguarda le condizioni del sistema osseo, ho fatto di tutto nella scelta perchè i bambini normali si trovassero nelle medesime condizioni dei bambini spasmofili. Questi presentavano tracce di rachitismo non molto rilevanti (appena apprezzato l'ingrossamento delle estremità condro-costali, lievi ingrossamenti delle epifisi del radio). Gli stessi fatti, sebbene meno pronunziati si riscontrarono negli altri bambini; solo qualcuno (casi VI e VII) presentavano uno sviluppo ssheletrico assolutamente normale. Purtroppo in ricerche siffatte è ben difficile mettersi in condizioni identiche di ricerca; la rarità, con cui ci è dato di imbatterci in bambini, in cui lo sviiuppo delle vene periferiche permetta l'aspirazione di abbondante quantità di sangue, fa sì che spesso bisogna contentarsi, anche quando essi non rappresentino l'*optimum* sotto altri punti di vista.

Bambini affetti da tetania:

Caso I. — L... F..., di 22 mesi, viene accolta in clinica il 31 gennaio 1908.

La bambina era stata alimentata per lo innanzi prevalentemente con latte e minestre, qualche volta con carne, negli ultimi tempi, sebbene con non molta frequenza, le era stato dato qualche sorso di vino.

Da due mesi aveva accessi di laringospasmo, poi lentamente cominciò a presentare le contratture caratteristiche, e qualche accesso febbrile, che scomparve dopo 4 giorni di degenza in clinica.

La forma della tetania era delle più gravi: la bambina presentava contratture generalizzate classiche, segno del faciale intensissimo, forte ipereccitabilità meccanica in tutti i gruppi muscolari, frequenti accessi di laringospasmo. L'esame elettrico praticato il 13 marzo dava i seguenti risultati sul nervo mediano di destra:

CoChK = 0.25; CochA = 0.50; CoAp K = 1.25; CoAp An 0.75.

La presa del sangue fu praticata lo stesso giorno a bambina apirettica ed a quadro completo e grave. Ne furono estratti gm. 25,10. CaO = gm. 0.1718 ‰.

Sospeso a varie riprese il latte, si aveva miglioramento di tutti i sintomi, scomparsa del laringospasmo, ma mai la guarigione.

Caso II. — C... A..., di anni due, accolta in clinica per tetania latente il 16 febbraio 1908. Mancano le notizie anamnestiche.

Il solo sintoma evidente che permise la diagnosi era l'ipereccitabilità meccanica del faciale.

Al suo ingresso fu sottoposta ad una alimentazione di latte e minestre. Dopo due giorni l'esame elettrico dava questi risultati:

CoChK = mA 0.70; CoApK = mA 2.50.

Sottoposta a dieta lattea esclusiva, la bambina fu colta da un accesso febbrile. Guarito questo, dopo 3 giorni di apiressia fu nuovamente saggiata l'eccitabilità galvanica e si ebbero i seguenti risultati:

CoChK = mA 0.50; CoApK = mA 2.0.

Questa doppia misurazione dell'eccitabilità elettrica ebbe per iscopo di prevenire un'obbiezione che lo Stöltzner aveva già mosso a qualcuno dei suoi oppositori. I casi di tetania, egli dice, si possono dividere in due categorie: quelli in cui la soppressione del latte determina un miglioramento, e talora la guarigione, e gli altri che non vengono affatto influenzati da un cambiamento di dieta; evidentemente (osserva a buon diritto lo Stöltzner) la mia teoria, intesa a cercare quale sia la *materia peccans* del latte, cui spetti un'azione spasmogena, è applicabile ai primi e non ai secondi. Or, con questa doppia valutazione dell'eccitabilità galvanica, ho voluto vedere se effettivamente il caso presente rientrava nel 1° gruppo di tetanie. Tale precauzione sarebbe stata superflua nel 1° caso, dove clinicamente si poteva osservare un discreto miglioramento con la soppressione del latte, miglioramento caratterizzato soprattutto dalla scomparsa del laringoplasmo. Non così nel secondo, in cui ci si trovava di fronte ad una tetania latente, e non ad una forma classica e grave come nel primo caso; qui il ritorno alla dieta lattea non produsse un aggravamento manifesto dei sintomi, o, meglio, un'estrinsecazione della tetania latente. Parve, è vero, che il segno del faciale si facesse più evidente, ma era troppo poco, e, soprattutto, in quell'apprezzamento c'era molto di subbiettivo, perchè lo si potesse ritenere come decisivo. I risultati invece forniti dall'esame elettrico non lasciavano dubbio di sorta, e lo stesso giorno (26 febbraio 1908) fu praticata la presa del sangue (gm. 23.52), e la determinazione della quantità di CaO in esso contenuta, che risultò di gm. 0.1662 ‰.

Caso III. — L... M..., di mesi 15, fu accolto in clinica per tetania, mughetto e broncopolmonite diffusa, per la quale le condizioni del bambino erano molto gravi. Da circa un anno aveva cominciato a presentare qualche accesso di laringospasmo, cui seguirono accessi convulsivi brevi, ma frequenti, tanto che solo raramente passava giorno senza che il bambino ne fosse colto. Negli intervalli pare che gli arti si mantenessero piuttosto rigidi.

Al suo ingresso in clinica il bambino presentava contratture generalizzate, laringospasmo, sintoma del faciale intensissimo, ipereccitabilità meccanica in altri gruppi muscolari e fenomeno del Trousseau. L'indomani scomparvero le contratture, così pure il sintoma del faciale, persistette il respiro rumoroso, e tremori diffusi si presentavano qualora si tentava di sollevare il bambino. Questi fu colto da un accesso convulsivo poche ore prima della morte, che ebbe luogo 2 giorni dopo l'ingresso in clinica.

Come fu detto, non si potè fare un esame elettrico accurato, si potè solo grossolanamente rilevare 12 ore circa prima della morte che la Co Ap K si aveva con una intensità di corrente minore di 3 mA.

Di esso si ottennero 30 cmc. di sangue che si vide contenere il 0.2520 ‰ di Ca O.

Bambini normali.

Caso IV. — M... A..., di mesi 15, moriva il 26 aprile, dopo 1 mese di degenza in clinica per broncopolmonite bilaterale.

Mai durante la sua lunga permanenza in clinica, si potè notare alcun accenno a manifestazioni spasmofile; similmente negativa fu la ricerca di manifestazioni spasmofile tra le notizie anamnestiche, sebbene siano state ricercate con le più meticolose indagini in questo e nei casi che seguono, nell'esposizione dei quali per amor di brevità tacerò i risultati di tali indagini che furono costantemente negativi.

25 aprile. Eccitabilità elettrica: Co Ch K $>$ 1 m A; Co Ap K $>$ 6 m A.

Sangue analizzato gm. 25.40. Contenuto in Ca O = gm. 0.2116 ‰.

Caso V. — P... L..., di anni 3, degente in clinica per polmonite dell'apice sinistro dal 24 gennaio al 14 febbraio 1908.

10 febbraio: bambina da più giorni apiretica. Esame elettrico Co Ch: An = m A 1.50; Co Ap An > 6, Co Ap. K. 7.5.

Sangue analizzato gm. 24: Ca O = gm. 0.1750 ‰.

Caso VI. — G... E..., di anni 2 e mezzo, degente in clinica dal 18 febbraio al 5 maggio 1908, per gonartrite purulenta destra.

15 aprile. Esame elettrico: Co Ch K 1.25 m A: Co Ap An e Co Ap K > 6 m A.

Sangue ricavato gm. 21.50. Contenuto in Ca O = gm. 0.1406 ‰.

Caso VII. — A... C..., di anni 1 e mesi 5. Diagnosi: cistite. Degenza in clinica dal 21 marzo al 14 giugno 1908.

29 maggio 1908. Esame elettrico: Co Ch K = m A 1.50, Co Ap An e Co Ap K > 5 m A.

Sangue analizzato gm. 24.25. Contenuto in Ca O = gm. 0.2078 ‰.

Caso VIII. — V... D..., d'anni 2. Broncopolmonite postmorb. Varicella. Degente in clinica dal 24 marzo al 12 aprile 1908.

7 aprile. Bambino apiretico. Esame elettrico: Co Ap An > 6 m A, inpossibile un esame elettrico più preciso per l'irrequietezza del bambino.

Sangue analizzato gm. 22.40. Contenuto in Ca O = gm. 0,1949 ‰.

Dopo l'esposizione dei risultati da me ottenuti, ben poco mi resta a dire, scaturendo le conclusioni evidentissime dalla semplice ispezione dei risultati medesimi.

Mi preme innanzi tutto di prevenire un'obiezione tendente a demolirne il valore. Mi si potrebbe infatti obbiettare che, avendo avuto io in ogni singolo caso a mia disposizione poco materiale da analizzare, ed avendo voluto in esso dosare un corpo contenutovi in scarsissima quantità, quale il Ca, i risultati ottenuti vanno accolti con molta riserva, tanto più che non furono eseguite doppie analisi di controllo, del resto impossibili per la scarsezza del materiale stesso. A questa obbiezione però credo di avere risposto esaurientemente a proposito delle ricerche del Weigert. Le ragioni allora addotte hanno nel caso mio ancor maggior valore, essendo le quantità di carbonato di calcio, con cui io avevo da fare, alquanto superiori a quelle ricavate dal Weigert, e molto più rilevanti di quelle riscontrate dalla Stöltzner nei pochi grammi di muscolo analizzati. Certo io mi guarderei bene in base ai miei soli casi di voler stabilire quale sia il contenuto in calcio del sangue del bambino tanto più che esso viene influenzato, come si vedrà, da molti fattori, e, per quanto io mi sappia, le mie son tra le prime ricerche su questo argomento. Quando ulteriori ricerche, eseguite su varii gruppi di bambini di *varia età* arricchiranno la letteratura, allora solo, mediante medie ricavate da numerose osservazioni, si potrà stabilire entro quali limiti può oscillare il contenuto in calcio dei bambini nelle varie età. Però non credo si possa fare a meno di riconoscere ai risultati ottenuti un valore grandissimo per quel che riguarda le pretese relazioni tra calcio e spasmofilia.

Ho insistito dianzi sul concetto della diversità di età perchè molto verosimilmente si può presumere che il contenuto in calcio del sangue diminuisca con l'età. Ciò risulta infatti da alcuni dei miei casi: così, se noi disponiamo per ordine di età i bambini III, IV, V, VII, VIII, vediamo chiaramente come col crescere dell'età diminuisce il contenuto in calcio del sangue. Tal fatto però non si può ritenere come costante, come lo dimostrano gli altri tre casi, in cui il contenuto di Ca si abbassò, raggiungendo cifre che interrompono il parallelismo suddetto. Ad ogni

modo per potere stabilire con sicurezza tale rapporto, bisognerebbe adibire bambini perfettamente normali, e non in condizioni più o meno patologiche, come nei miei casi.

Del resto qualche altra ricerca, che indirettamente confermerebbe tal fatto, non è difficile rintracciarla nella letteratura. Così Katz (17) nei muscoli dell'uomo adulto avrebbe trovato gm. 0.038 di Ca O su 100 gm. di sostanza secca non digrassata, mentre la Stöltzner avrebbe trovato nel bambino gm. 0.065 di Ca O su 100 di muscoli secchi e privi di grasso. Katz stesso poi, analizzando la quantità di calcio contenuta nei muscoli del vitello e del bue, avrebbe trovato in quest'ultimo minor quantità di Ca che nel primo. Ho già accennato alle ricerche del Quest, da cui risulta che il contenuto in Ca del cervello diminuisce nei primi mesi in modo evidente col crescere dell'età.

Recentemente il Cattaneo (18) pubblicava i risultati di alcune sue ricerche identiche alle mie, eseguite su bambini di età variabile dai 6 mesi ad 1 anno, nel cui sangue avrebbe trovato delle quantità elevatissime di calcio. Ecco infatti la quantità di di Ca O trovata su 1000 gm. di sangue. Bambino sano gm. 6.832, rachitico 3.060, guarito di tetania 3.156, tetaniaco 0.240, altro tetaniaco 0.219, con girospasmo 0.114, eclamptico 0.877. La forte discrepanza tra i risultati ottenuti dal Cattaneo nei suoi casi (specialmente nei primi tre), e quelli ottenuti nei miei, fece nascere in me il dubbio che nelle mie ricerche, eseguite con la calcinazione a secco, avesse potuto andar dispersa una quantità rilevante di calcio, fatto che non si sarebbe verificato nelle ricerche del Cattaneo praticate con la calcinazione alla Neumann. Veramente le differenze erano così forti (le quantità di Ca O trovate dal Cattaneo erano 15-30 volte maggiori delle mie), che tale spiegazione avrebbe potuto scartarsi senz'altro. Ad ogni modo volli eseguire, seguendo il metodo adoperato dal Cattaneo, l'esame del sangue cavato dopo morte da due bambini di età poco superiore ai 3 anni, ed i risultati differirono di poco da quelli da me precedentemente ottenuti. Credo quindi che la forte differenza tra i risultati del Cattaneo ed i miei, si possa in parte riportare alla differente età dei nostri piccoli soggetti. Ad ogni modo non sarebbe inutile ripetere su vasta scala ricerche siffatte, anche per assodare questa forte quantità di calcio, che, secondo il Cattaneo, sarebbe contenuto nel sangue dei poppanti, e per ricercarne il significato biologico.

Ad altre considerazioni si prestano le ricerche del Cattaneo, che per brevità tralascio; solo ad una mi preme di accennare, cioè alla relativa povertà di calcio del sangue dei rachitici, fatto questo, che, se confermato, sarebbe in aperto contrasto con le considerazioni su cui Stöltzner fonda la sua teoria.

Un altro fatto, che risulta anch'esso in modo abbastanza evidente dalle mie ricerche si è l'assenza di qualsiasi rapporto tra tetania e contenuto in Ca del sangue.

Basta dare uno sguardo ai risultati ottenuti per convincersene:

Caso	I	mesi	22	tetania grave	gm.	0.1718 ‰
Id.	II	»	24	id. latente	»	0.1662 »
Id.	III	»	15	id. grave (?)	»	0.2520 »
Id.	IV	»	15	normale	»	0.2116 »
Id.	V	»	36	id.	»	0.1750 »
Id.	VI	»	30	id.	»	0.1406 »
Id.	VII	»	17	id.	»	0.2078 »
Id.	VIII	»	24	id.	»	0.1949 »

Da essi risulta abbastanza chiaramente che il contenuto in calcio dei bambini normali superò spesso quello dei bambini con manifestazioni spasmofile. Tale reperto parrebbe convalidare le vedute di Quest, Weigert, ecc., se il caso III non dimostrasse in modo abbastanza evidente, che anche nella spasmofilia grave il contenuto in calcio del sangue può essere abbastanza elevato.

Giacchè mi trovo a parlare del terzo caso, trovo opportuno chiarire un punto, che potrebbe parere molto oscuro. Un dubbio infatti potrebbe sorgere in quel caso: ci trovavamo di fronte ad un caso certo di spasmofilia? Che il bambino fosse uno spasmofilo fino all'antivigilia della morte, credo che non possa esser messo menomamente in dubbio (accessi eclamptici, ipertonia generalizzata, sintoma del faciale evidentissimo, ecc.), tanto più che qualcuna delle manifestazioni spasmofile (convulsioni) durava già senza causa apprezzabile (non lesioni organiche della corteccia, non alcoolismo dei genitori e del bambino) da circa un anno. Nessun dubbio quindi che in quel caso si avesse da fare con una forma piuttosto grave di spasmofilia cronica. Qualsiasi manifestazione spasmofila cessò però la vigilia della morte, d'onde il dubbio, giustificato fino ad un certo punto, che si siano riferiti ad un bambino spasmofilo i risultati ottenuti dalla analisi del sangue di uno ex-spasmofilo. Ora questo dubbio a me pare che debba ritenersi infondato, quando si pensi che l'esame elettrico eseguito 12 ore prima della morte aveva svelato un'evidente ipereccitabilità galvanica (Co Ap. K < 3 mA). Giova notare altresì come, non ostante alla vigilia della morte siano scomparse le manifestazioni classiche della tetania, residuarono dei tremori diffusi, che si provocavano tutte le volte che il bambino veniva mosso, senza contare l'accesso eclamptico sopravvenuto 6 ore prima della morte, che avrebbe potuto rappresentare nient'altro che un banale sintoma preagonico. Questo insieme di considerazioni ci induce ad attribuire al caso III la stessa importanza dei due altri casi; ed i risultati in esso ottenuti, come dianzi ho notato, non sono molto favorevoli alle vedute di Quest, che vorrebbero la tetania determinata da povertà di calcio nell'organismo. Dall'altro canto male si accordano con questa ipotesi i risultati ottenuti nel I e nel II caso. Nel primo infatti il contenuto in calcio fu alquanto superiore che nel secondo, non ostante che in quello si avesse da fare con una tetania gravissima, ed in questo con una forma molto mite, anzi con una forma latente. Tale reperto anzi potrebbe parere favorevole all'ipotesi di Stöltzner, se non esistesse un così stridente contrasto tra la differenza enorme dei due quadri clinici, e la differenza minima nel contenuto in calcio dei due sangui. Di più se si paragona il contenuto in calcio del I caso (0.1718) con quello dell'VIII (0.1949), si vedrà come questo superi quello, non ostante che l'età del bambino superasse (sebbene di poco) quella del I caso. Lo stesso contrasto si riscontra paragonando il contenuto in calcio del caso II con quello del caso VIII. Tale contrasto poi tra il I e II caso da una parte, e l'VIII dall'altra, si fa ancora più evidente quando si pensi che i primi due con l'alimentazione esclusivamente lattea introducevano una quantità di calcio superiore al bambino, di cui al caso VIII. Evidentemente quelli, non ostante la maggiore introduzione di calcio, ne ritenevano in circolo una quantità molto minore. Bisognava quindi ammettere in essi o una maggiore attività degli organi eliminatori, o una maggiore attività fissatrice da parte dello scheletro, o l'una e

l'altra insieme, proprio all'opposto adunque delle condizioni, che, secondo Stöltzner, determinerebbero la tetania.

A conclusioni analoghe, come è stato notato più su, si sarebbe costretti a venire se si paragonassero i reperti dei bambini spasmofili con quelli degli altri bambini sani, solo che in questo caso i paragoni sarebbero meno probativi, avuto riguardo sopratutto alla differente età dei varî soggetti.

Posteriormente alla 2ª nota dello Stöltzner, dalla clinica del Soltmann veniva pubblicato un lavoro del Risel (19), che, per il numero delle osservazioni, per il rigore scientifico, con cui furon condotte, e sopratutto per i risultati importantissimi cui approdarono, meriterebbero di essere esposti molto più diffusamente, che nol comporti l'indole del presente lavoro. L'A. prese in esame 22 bambini, i quali, chi più chi meno, presentavano manifestazioni spasmofile; ed osservò il modo di comportarsi dell'eccitabilità elettrica (sopratutto la Co Ap K), nell'alimentazione con farine e nella dieta lattea, con o senza l'aggiunta di 1-3 gm. di $Ca\,Cl_2$. Il risultato fu che l'aggiunta del $Ca\,Cl_2$ alla alimentazione non modificò affatto l'andamento dell'eccitabilità elettrica: questa aumentò o diminuì indipendentemente dalla somministrazione di quel sale; di più, fatto interessantissimo, in casi nei quali la somministrazione di latte di vacca rialzava fortemente l'eccitabilità elettrica, l'ingestione del $Cl_2\,Ca$ restava assolutamente senza effetto.

Allo Stöltzner non poteva sfuggire l'importanza di tali osservazioni, ed in una terza nota (19), con ulteriori considerazioni e con una critica stringente, cerca di metter d'accordo i fatti constatati dal Risel con la sua teoria.

I dati su cui egli basa le sue nuove considerazioni sono i seguenti: tenendo i nervi della rana in soluzione fisiologica, dopo due ore perdono la loro eccitabilità elettrica, che riprendono, se si aggiunge al liquido il 0.02 % di $Ca\,Cl_2$, similmente si comporta il muscolo cardiaco degli animali a sangue caldo. Aumentando la concentrazione del Ca nel liquido, aumenta l'eccitabilità cardiaca; fatti analoghi si possono osservare nel cuore dei pesci, e nelle contrazioni delle meduse.

Evidentemente, nota lo Stöltzner, spetta al Ca un'azione eccitante sulla contrattilità muscolare e sull'eccitabilità elettrica dei nervi. Perchè però quest'azione eccitante del calcio si manifesti, è necessario che la sua concentrazione nei liquidi non oltrepassi certi limiti, oltre i quali spiega un'azione opposta, cioè deprimente. Così l'eccitabilità della rana in soluzione fisiologica, che contenga più del 0.02 % di $Cl_2\,Ca$, diminuisce sempre più, fino ad estinguersi completamente. Così si possono spiegare i risultati di Sabatani e Regoli (v. sopra), quando si ponga mente che la soluzione isotonica di $Ca\,Cl_2$, che essi mettevano in contatto colla corteccia cerebrale del cane, doveva contenere circa l'1.33 % di quel sale.

E passando in altro campo, negli studî relativi all'immunità, vediamo come, anche per la fagocitosi è stato notato qualche cosa di analogo. Così, recentemente è stato visto da Hamburger ed Hekma che l'attività fagocitaria veniva influenzata in modo analogo dal contenuto del medium in composti solubili di calcio. Infatti l'aggiunta di 0.05 ‰ di $Ca\,Cl_2$ al mestruo determinava una maggiore attività fagocitaria nei leucociti, che diminuiva sempre più con la nuova aggiunta di $Ca\,Cl_2$, fino ad estinguersi completamente quando il liquido ne veniva a conte-

nere il 0.05 %. Ciò posto, concependo la spasmofilia secondo il modo di vedere di Stöltzner, quale cioè uno stato d'ipereccitabilità neuromuscolare, determinata da una stasi di calcio nell'organismo infantile, essa deve seguire le norme suesposte, cioè farsi sempre più intensa man mano che aumenta la concentrazione del calcio nei liquidi organici, semprechè però tale concentrazione non oltrepassi i limiti molto ristretti, entro cui il calcio spiega un'azione convulsivante; oltrepassati questi limiti, l'ulteriore accumulo di calcio non potrà fare altro che spiegare un'azione deprimente. Graficamente Stöltzner rappresenta il fenomeno nel modo seguente: porta sull'ascissa il grado di concentrazione del Ca e su delle ordinate l'intensità dell'eccitabilità neuromuscolare che ne è l'effetto.

Fig. 1.

Supponendo AB la concentrazione normale del Ca nei liquidi organici, BB′ sarà l'eccitabilità neuroelettrica normale; aumentando la concentrazione del calcio, aumenta l'eccitabilità elettrica sino ad un massimo F′ G′, oltrepassato il quale, comincia a diminuire. Nella discesa, passa per un punto M′, in cui non ostante una forte concentrazione di calcio (AM) nei liquidi organici, si ha un'eccitabilità elettrica perfettamente uguale alla normale, rappresentata dal segmento MM′ = BB′.

Mediante questa rappresentazione grafica, lo Stöltzner può accordare con la sua teoria tutti i risultati ottenuti dal Risel. Se noi infatti in un bambino normale ma tendente alla spasmofilia, i cui liquidi organici contengono il calcio nella concentrazione AB, aumentiamo (somministrando il calcio per bocca) tale concentrazione della quantità BC, la Co Ap K salirà bruscamente da B′ C′. Se in un altro bambino spasmofilo, nei cui liquidi organici il calcio stia nella concentrazione AD, somministriamo altro calcio in guisa da portarne la concentrazione fino al valore AE; allora, non ostante che noi abbiamo aumentato tale concentrazione il doppio che nel caso precedente, pure la Co Ap K aumenta solo di poco (D″ E′). Ad un altro bambino poi, nei cui liquidi organici il calcio si trovi nella concentrazione AF, la somministrazione di nuovo calcio avrà per effetto la stazionarietà o la diminuzione più o meno sensibile dell'eccitabilità neuromuscolare, secondo la minore o maggiore quantità di calcio somministrato. In tal modo si possono avere le più svariate combinazioni; nessuna meraviglia quindi se Risel ha potuto vedere i valori della Co Ap K abbassarsi ed innalzarsi in modo apparentemente indipendente dalla quantità di calcio somministrato.

Di più lo Stöltzner non si limita ad accennare in modo indeterminato ai motivi, cui, seguendo la sua ipotesi, si possono attribuire i risultati ottenuti dal Risel,

ma analizza uno per uno i 22 casi, che formarono oggetto delle ricerche di questo autore, cercando con delle grafiche di dimostrare la giustezza delle sue osservazioni. Mi è impossibile, data l'estensione del mio lavoro, seguirlo nelle sue dimostrazioni e farne la critica. Per dare un' idea delle sue dimostrazioni, che, pur essendo ingegnosissime, non mi sembrano altrettanto convincenti, riporto quanto egli dice del caso 9°.

In principio, egli dice, si aveva da fare con un bambino, che, tenuto a dieta mista, introduceva poco calcio (linea continua), e la Co Ap K (linea punteggiata) aveva un valore normale $>$ 5 mA. Aumentata la quantità del calcio, aumenta la Co Ap K, seguitando l'aumento del calcio, questo, anzichè esplicare un'azione eccitante, come sopra fu detto, spiega un'azione deprimente, e vediamo ridiscendere la Co Ap K.

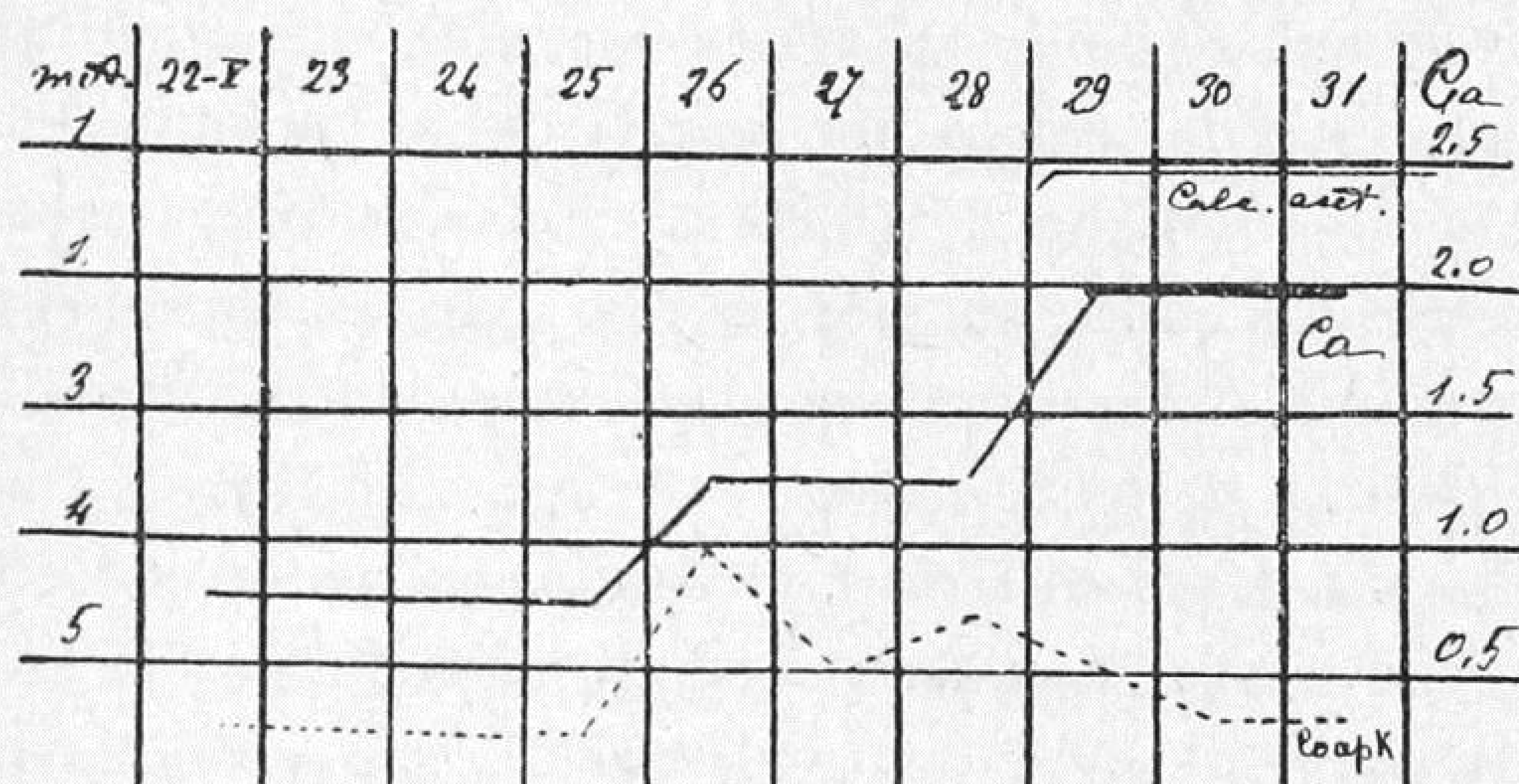


Fig. 2.

Ora, io osservo, se dovessimo accettare le idee di Stöltzner, è ovvio il pensare che, prima che il calcio inizii la sua azione deprimente, dirò così di saturazione, l'eccitabilità neuromuscolare deve raggiungere il suo massimo e non cominciar la sua discesa quando si trova ancora ad un valore molto vicino al normale (Co Ap K = 4 mA). In altri termini, si sarebbe compresa una discesa della Co Ap K quando questa avesse già raggiunto una frazione di mA, ma non si capisce affatto la sua discesa quando ha raggiunto appena i 4 mA (V. Fig.).

Di più, come spiegherebbe lo Stöltzner la seconda ascensione (per quanto lieve) non ostante che la somministrazione del calcio fosse la stessa che aveva determinato precedentemente un abbassamento della Co Ap K? Capisco benissimo, che, sottilizzando, si potrebbe spiegare sia l'un fatto che l'altro: così si potrebbe dire che tra le due determinazioni della Co Ap K eseguite nei giorni 26 e 27 intercedettero ben 24 ore, ed in quel tempo questa avrebbe potuto salire ancora fino a $<$ 1 mA; così pure si potrà spiegare il secondo rialzo ammettendo che, per cause che ci sfuggono, in quel periodo di tempo abbia potuto determinarsi una maggiore attività fissatrice da parte del sistema osseo; ma allora non si discute più su fatti, si accumulano ipotesi sopra ipotesi, facendo più della metafisica, anzichè discussione a base di osservazioni cliniche o di dati sperimentali.

Riassumendo, le nuove considerazioni e delucidazioni, che lo Stöltzner dà sulla sua ipotesi, se rivelano nell'A. una sottigliezza di osservazione ed un acume di critica mirabili, non convincono gran fatto; occorre in primo luogo che siano bene assodati i fatti fondamentali, su cui le sue vedute si basano, ed occorre sopratutto che una serie di osservazioni, sia cliniche che sperimentali, dimostrino in modo evidente tutte le

oscillazioni, che l'eccitabilità neuromuscolare può subire secondo la maggiore o minore quantità di Ca somministrata, in base alle nuove idee di Stöltzner; occorre in altri termini dare una seria dimostrazione della curva spasmofila da lui tracciata.

In fine di questa sua terza nota lo Stöltzner osserva come, in conformità delle idee in essa espresse, quando si vorranno eseguire delle ricerche sulle relazioni tra calcio e spamofilia bisogna assicurarsi se i bambini, che all'esame elettrico si rivelano come normali, lo siano per una concentrazione normale del calcio nei loro liquidi organici, o per una ipersaturazione di calcio; in altri termini, riportandoci alla grafica sopra tracciata, se si trovano in B′ od in M′. Similmente, trattandosi di bambini spasmofili, bisognerà vedere se stanno nella porzione ascendente od in quella discendente della curva spasmofila, giacchè è ovvio il pensare, che, secondo le nuove idee di Stöltzner, si debbano avere nei due casi risultati differentissimi nella ricerca del contenuto del calcio nei tessuti dell'organismo.

Pur ritenendo, come sopra ho detto, tutt'altro che dimostrate le nuove idee di Stöltzner, credo doveroso seguirlo su questa via, ed esaminare i miei casi sotto questo punto di vista, non fosse altro, per prevenire possibili obbiezioni.

Per quel che riguarda il caso primo, l'estrema intensità di tutti i sintomi spasmofili ci induce ad ammettere che esso, secondo le vedute di Stöltzner, debba stare all'apice della curva spasmofila. Il secondo caso invece lo si dovrebbe collocare allo inizio della porzione ascendente di quella, per esempio in C′. Il terzo in un punto simmetrico a quest'ultimo, o alquanto più in alto, ma situato alla porzione discendente della curva spasmofila. Questo ultimo anzi offre un certo interesse dal punto di vista di Stöltzner, in quanto potrebbe rappresentare una conferma dell'esistenza della porzione discendente della curva spasmofila. In esso invero abbiamo notato il fatto, apparentemente strano, che con l'aggravarsi della malattia, il quadro morboso, prima tipico, si fece incerto, scomparve l'ipereccitabilità meccanica, il laringospasmo, gli spasmi generalizzati, ecc. residuando solo dei tremori diffusi, se si provocavano, e l'ipereccitabilità galvanica.

Quanto ai bambini, che io ho considerato come assolutamente esenti da manifestazioni spasmofile, credo che sia ozioso il discutere se essi si trovassero allo inizio od alla fine della parabola spasmofila: in B′ od in M′. L'assenza completa di qualsiasi sintoma di spasmofilia, sia nella anamnesi, sia durante la loro degenza in clinica, deve farci pensare che il loro posto sia in B′. Secondo Stöltzner, adunque avremmo dovuto aspettarci di trovare la maggiore quantità di calcio nel III caso, meno nel I, e meno ancora nel II. Effettivamente i miei risultati sembrerebbero confermare queste previsioni; però se, come ho fatto già, paragoniamo il contenuto in calcio del sangue dei bambini sani con quello dei bambini spasmofili, la relazione non esiste più.

Così vediamo la bambina n. V, non ostante l'età molto superiore, avere più calcio che non il n. II spasmofilo, e quasi altrettanto calcio quanto il n. I gravemente spasmofilo. Lo stesso dicasi della bambina VII, e del n. VIII, il quale, non ostante l'età perfettamente uguale al II, e quasi uguale a quella dell'I (tetania gravissima), dimostrò una concentrazione di calcio superiore ad entrambi.

Anche sotto il nuovo punto di vista, adunque, i risultati delle mie ricerche, non solo non sembrano confermare le vedute di Stöltzner, ma sono con quelle vedute apertamente in contrasto.

Riepilogando, sotto qualsiasi punto di vista sia stata studiata, l'ipotesi dello Stölzner non è stata convalidata nè dalle ricerche chimiche, nè dagli studi sperimentali, nè, infine, dai criteri terapeutici.

Le ricerche chimiche infatti hanno dato per risultato:

1° Il sangue di bambini spasmofili contiene minor quantità di calcio, che non quello dei bambini normali (Cattaneo), o per lo meno nessuna relazione sussiste tra tetania e contenuto in calcio nel sangue (Longo).

2° La quantità di calcio contenuto nel cervello di bambini e di animali con manifestazioni spasmofile è inferiore alla quantità contenuta nel cervello di bambini o di animali non spasmofili (Quest, Weigert, Silvestri).

3° Lo studio del ricambio del calcio nei bambini affetti da tetania fa rilevare come, durante l'acme della malattia, la ritenzione del calcio è minima, mentre aumenta invece man mano che vanno scomparendo le manifestazioni morbose (Cibulski).

Gli studi sperimentali hanno dimostrato:

1° che alimentando i cani con cibi ricchi, o con cibi poveri di calcio, l'eccitabilità elettrica è minore nei primi che nei secondi (Quest); o tutt'al più non si notano differenze apprezzabili tra i due gruppi di animali (Stöltzner);

2° che gli animali trattati preventivamente con sali di calcio, sopportano dosi maggiori di veleni convulsivanti, che non quelli non sottoposti ad alcun trattamento preventivo (Flamini).

I criteri terapeutici ci dicono infine che la tetania può guarire mediante la somministrazione di sali solubili di calcio (Netter), o per lo meno la somministrazione di essi non ne ostacola affatto la guarigione (numerosi osservatori), così come non influenza in alcun modo i valori della Co Ap K (Bogen, Risel, ecc.).

Altrettanto poco sicura è l'ipotesi dal Quest, che la tetania, cioè, possa dipendere da deficienza di calcio nell'organismo. E' stato ripetutamente osservato, è vero, questo *deficit* di calcio nei bambini spasmofili; ma del nesso di causa ad effetto tra questo *deficit* e le manifestazioni spasmofile, la dimostrazione evidente fino al giorno d'oggi ci manca; nè le mie ricerche sul contenuto in calcio del sangue di bambini spasmofili sembrano molto favorevoli all'ipotesi del Quest, sebbene non la combattano in modo assoluto.

Fino a nuove indagini ed a più precisi risultati, la patogenesi della spasmofilia infantile resta ancora un paragrafo non molto chiaro del capitolo vasto, quanto oscuro, delle autointossicazioni in genere, ed in specie di quelle intestinali. Al giorno d'oggi, infatti, la patologia e la clinica non hanno fissato in proposito altro che il fatto bruto: hanno dimostrato il nesso causale che esiste tra turbe intestinali e le più svariate affezioni, che possono colpire l'età infantile, ma niente sappiamo di più preciso; la sostanza o le sostanze capaci di determinare quelle affezioni ci sfuggono completamente; e non ostante i progressi della chimica biologica è forse ancora lontano il giorno in cui esse si potranno stabilire definitivamente.

Allo stato attuale delle nostre cognizioni di patologia infantile, io credo che sia più conforme alle medesime il pensare che nell'azione sfavorevole esercitata dal latte sulla spasmofilia la parte principale spetti alle sostanze albuminoidi, anzichè ai sali. Finkelstein vide che somministrando a bambini al seno, o sottoposti ad alimentazione con farine, il burro e la caseina del latte di vacca od il lattosio,

non presentavano alcun sintoma speciale; viceversa, la somministrazione del siero del latte aveva lo stesso effetto del latte intero. Da questi fatti, come già ho detto, concludeva che la spasmofilia fosse dovuta ad alterazioni del ricambio dei sali contenuti nel latte di vacca. Io non ho avuto occasione di leggere nell'originale la relazione delle ricerche del Finkelstein; ma, se esse sono tali, quali le riferisce lo Stöltzner, parrebbe che le conclusioni pecchino almeno per omissione, non essendosi tenuto conto delle albumine del siero, che, per quanto in piccole quantità, pure, per i prodotti della loro decomposizione nel tubo digerente, possono avere una parte non indifferente nella genesi dell'azione spasmogena della dieta lattea. Altrove (22) credo di avere detto e provato abbastanza per sfatare il vecchio aforisma, che proclamava il latte l'alimento antitossico per eccellenza. Dalle mie ricerche, infatti, risultò che la quantità di materiale tossico, che invade l'organismo del bambino sottoposto a dieta lattea, è molto maggiore che nelle diete esclusive di Mellin's Food e di Kufeke, e molto di più ancora di quella delle diete esclusive di fosfatina e tapioca; quest'ultima specialmente avrebbe il potere di ridurre quasi a zero la tossicità urinaria, ed a cifre bassissime quella fecale, già molto elevate durante la dieta lattea. All'ipertossicità appunto determinata da questa, ed all'ipo- e atossicità, che si ha nelle diete a base di farine, credo si possa senz'altro attribuire la diversa azione che esse spiegano sulla spasmofilia infantile.

Recentemente è stata emessa una nuova ipotesi, che assimilerebbe la tetania infantile a quella degli adulti ed alla tetania operatoria, ritenendola anch'essa determinata da deficiente attività delle paratiroidi. L'idea è certo seducente, ma, purtroppo, le osservazioni anatomo-patologiche sono ancora scarse e non molto concordi, a l'opoterapia paratiroidea ha dato risultati quasi costantemente negativi. Del resto, io credo, che le due teorie enterotossica e paratiroidea non si contraddicano, anzi si completino a vicenda, ed entrambe si lasciano completare dalla teoria epatica. Niente infatti di più consono alle nostre conoscenze sulle autointossicazioni, che il pensare che negli individui, in cui l'epitelio intestinale ed il fegato non si oppongono validamente alla entrata in circolo del materiale tossico prodottosi nel tubo digerente, esso possa trovare una valida barriera nelle glandole a secrezione interna, e specialmente nelle paratiroidi. Che, se anche queste sono deficienti, allora solo i veleni intestinali esplicano la loro azione sui vari organi, e specialmente sul sistema nervoso. Un appoggio a questo modo di vedere lo si ha sia nelle ricerche del Mya, che notò la deficiente funzionalità epatica nell'eclampsia, sia nella influenza che l'alimentazione esercita sullo esplodere o meno della tetania sperimentale.

Non credo del resto di dover sviluppare più diffusamente questi concetti, avendo occasione di dover tornare sull'argomento quando riferirò il decorso ed il reperto anatomo-patologico del 1° caso, che ho potuto seguire per vari mesi fino alla morte.

Autoriassunto.

Il lavoro dell'A. si può dividere in due parti, di cui la prima contiene una accurata disamina e critica dell'abbondante letteratura sull'argomento, la seconda la relazione dei risultati delle sue ricerche, intese a delucidare il valore dell'ipotesi

di Stöltzner, secondo cui la spasmofilia sarebbe da considerarsi come un'intossicazione da Ca. Queste ricerche furono inpirate appunto dalla seconda nota, con cui lo Stöltzner confutava le obbiezioni mosse alla sua teoria da Quest, Silvestri, Cibulski, Weigert, V. Pirquet, Netter, ecc. In questa nota lo Stöltzner osservava come nessun valore contro la sua teoria hanno le ricerche sul ricambio del Ca, non potendo da esse dedursi la quantità di Ca circolante, e quindi biologicamente attiva. Ciò posto, le sole indagini che avrebbero potuto dirimere la questione erano quelle tendenti a ricercare la quantità di Ca contenuta nel sangue o nelle parti molli di bambini sani o spasmofili.

Partendo da questo concetto l'A. dosava il Ca contenuto nel sangue di tre bambini con manifestazioni spasmofile, e di cinque bambini sani (Co Ap K > 5 mA).

L' CO fu riscontrato nella quantità di 0.1718; 0.1662; 0.2520 ‰ nei primi e di 0.2116; 0.1750; 0.1406; 0.2078; 0.1949 ‰ nei secondi. Non si può quindi stabilire alcuna relazione tra contenuto in Ca del sangue e manifestazioni spasmofile.

L'A. passa quindi in esame una terza nota dello Stöltzner, dimostrando come le nuove considerazioni, con cui questi confuta i suoi oppositori, non sembrano molto fondate, e non attaccano ad ogni modo il valore dei risultati ottenuti dall'A. medesimo. Trattandosi di una minuziosa disamina critica, e perciò difficilmente compendiabile, rimandiamo il lettore all'originale.

Fa rilevare infine l'A. come l'azione sfavorevole che il latte di vacca esercita su alcuni casi di spasmofilia infantile, anzichè esser legata, come vorrebbe lo Stöltzner, ad una maggiore introduzione di sali di Ca, dipende dalla quantità di materiale tossico, che nella dieta lattea si forma nel tubo digerente, quantità, che, come l'A. stesso ha potuto altrove dimostrare, è molto superiore nella dieta lattea che non nelle diete a base delle comuni farine alimentari per bambini.

Settembre 1909.

LETTERATURA.

1. Finkelstein. *Lehrbuch der Kinderkrankheiten.* Berlino, H. Kornfeld, 1805, citato da Stöltzner.
2. Stöltzner. *Die Kindertetanie (Spasmophilie) als Calciumvergiftung.* Jahrb. f. Kinderheilk., B. 63, H. 6, p. 661.
3. Sabatani. Atti della R. Accad. med. di Torino, 1900.
   Id. *Funzione biologica del calcio.* Atti dell'Acc. reale delle scienze di Torino, 1901.
   Id. *L'azione antagonistica del calcio ed i reattivi che lo immobilizzano.* Riv. crit. di clin. med., 1902, n 15.
4. Quest *Ueber den Kalkgehalt des Säuglingsgehirns und seine Bedeutung.* Jahrb f. Kinderheilk., B. 61. p 114, 1905.
5. Silvestri. Gazzetta degli ospedali, 1906, n. 96.
6. Forster. *Ueber die Verarmung des Körpers, speziel der Knochen an Kalk bei ungenugender Kalkzuführ.* Zeitschr. f. Biologie, Band 12, 1876.
7. E. Voit. *Ueber die Bedeutung des Kalks für den thirischen Organismus.* Ibidem, B. 16. 1880.
8. Quest. *Ueber den Einfluss der Ernährung auf die Erregbarkeit des Nervensystems im Sänglingsalter.* Wien. Klin. Wochenschr., 1906, p. 830.
9. Stöltzner *Spasmophilie und Calciumstoffwechsel.* Neurolog. Centralbl., 1908, p. 58.
10. Cibulski. *Ueber den Kalkstoffwechsel des tetaniekranken Säuglings,* Monatschr. f. Kinderheilk., 1906, B. V. p. 409.
11. Weigert. *Der Kalkgehalt des Gehirns und seine Bedeutung.* Monatschr. f. Kinderheilk., 1906, p. 457.
12. Flamini. *L'azione del calcio contro alcuni veleni convulsivanti.* Riv. di clin. ped., 1907, p. 554.

13. Von Pirquet. *Die anodische Uebererregbarkeit der Säuglinge*. Wien. med. Woch., 1907. n 1, p. 14.
14. Netter. Soc. de. biol. Seduta del 9 marzo 1907.
15. Bogen. *Spasmophilie und Calcium*. Monatschr. f. Kinderheilkunde, B. VI, p. 228, 1907.
16. Langendorff und Hueck. *Die Wirkung des Ca auf das Herz*. Pflüger's Arch., 1903.
17. Kalz. *Die mineralische Bestandtheile des Muskelfleisches*. Ibidem, 1896, B. 63.
18. Cattaneo. La Pediatria, 1909. n. 6.
19. Risel. *Spasmophilie und Calcium*. Arch. f. Kinderheilk.. 1908, B. 48, p. 185.
20. Stölzner. *Die Patogenese der Kinder-Tetanie* (*Spasmophilie*). Monatschr. f. Psych. u. Neurol., B. XXV, Erg-H.
21. Hamburger u. Hekma. *Quantitative studien über Phagocytose*. III Biochem. Zeitschr., B. 9, H. 3 e 4, 1908.
22. Longo. *L'autointossicazione intestinale* (?) *in rapporto all'alimentazione nell'età infantile*. Riv. di Clin. ped., 1907.

III.

Istituto d'anatomia patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Ettore Marchiafava

Contributo allo studio anatomo-patologico delle cisti biliari del fegato

per il dott. ALESSIO NAZARI.

Il caso di cui faccio seguire la descrizione costituisce per alcune sue particolarità un contributo abbastanza interessante allo studio delle cisti del fegato, la cui bibliografia è raccolta in modo completo da Hoppe-Seyler nel volume sulle malattie del fegato della *Specielle Pathologie und Therapie* di Nothnagel, nel capitolo delle neoformazioni.

Trattavasi di un individuo di circa 50 anni, nel quale fu eseguita l'autopsia nell'ottobre 1908. Della storia clinica purtroppo non conosciamo altro che l'infermo, durante la sua degenza all'Ospedale durata pochi giorni, presentò i sintomi di una peritonite diffusa. L'autopsia non rilevò altre alterazioni degne di nota, oltre quella del fegato e una peritonite siero-fibrinosa acuta diffusa.

Il fegato, alquanto aumentato di volume, pesava grammi 1900, e conservava nelle linee generali la sua forma normale. L'organo aveva un diametro trasverso massimo di centimetri 23; il lobo destro misurava centimetri 18 di altezza e il lobo sinistro centimetri 16; i bordi inferiori apparivano regolari e taglienti, e la cistifellea debordava di due dita trasverse. Sulla superficie convessa del fegato, a destra del legamento falciforme, sporgeva una tumefazione irregolarmente sferoidale, con parti più prominenti e nettamente fluttuanti alla palpazione, che occupava tutta l'altezza dell'organo, dalla vena cava inferiore fino all'incisura della cistifellea. L'intera superficie della tumefazione e la porzione debordante della cistifellea erano rivestite da un abbondante essudato fibrino-purulento, che si trovava anche, in minore quantità, sulla sommità del lobo sinistro e sulla metà inferiore della superficie convessa del lobo destro. In quest'ultima regione la capsula del Glisson presentava un fine raggrinzamento fibroso, mentre nelle altre parti era liscia come normalmente. Il parziale raggrinzamento notato sulla superficie convessa del fegato si continuava anche sulla superficie concava inferiore dello stesso lobo destro. In corrispondenza del lobo quadrato, che era anch'esso nettamente fluttuante alla

palpazione, la capsula del Glisson era notevolmente ispessita. La cistifellea appariva aumentata di volume, piena di liquido, ma non tesa.

Il pancreas e il duodeno erano normali, solo sulla mucosa di quest'ultimo, aperto longitudinalmente, l'ampolla del Vater faceva una sporgenza alquanto maggiore del normale. Il duodeno conteneva bile leggermente colorata in giallo, ed esercitando una compressione sulla cistifellea fluiva dall'orificio dell'ampolla un liquido filante, torbido, appena colorato in giallo. Uno specillo, introdotto nell'orificio di ampiezza normale dell'ampolla del Vater, era arrestato dopo un tragitto di pochi millimetri da un corpo resistente che l'incisione del coledoco dimostrò essere un calcolo, il quale però non era incuneato, nè occludeva completamente il lume del condotto.

Continuando ad incidere sulla guida di una sonda il coledoco si vide come, a questo primo calcolo, seguisse una serie di altri 30 calcoli irregolarmente disposti, di grandezza variabile tra quella di un chicco di granturco a quella di un grano di miglio, che riempivano il coledoco e l'epatico, notevolmente dilatati fino al loro ingresso nel fegato. Il coledoco, la cui parete aveva uno spessore notevolmente maggiore del normale aveva una circonferenza massima di centimetri 3, e l'epatico aveva raggiunto dimensioni pressochè uguali. Anche il cistico, che non conteneva calcoli, era considerevolmente dilatato e ipertrofico, sebbene in grado minore del coledoco. Anche la cistifellea appariva dilatata con aumento di spessore delle sue pareti, non conteneva calcoli, ma solo un liquido mucoso, filante, torbido, appena colorato in giallo. Il dotto pancreatico era normalmente pervio e d'ampiezza normale. La mucosa dei dotti biliari, maggiori, della cistifellea e del dotto pancreatico non presentava alterazioni apprezzabili. Normali apparivano la vena porta e l'arteria epatica, e così gli sbocchi delle vene sopraepatiche nella cava inferiore, la quale lasciava conoscere sottili deposizioni trombotiche parietali recenti.

Aperto il fegato con taglio a tutto spessore lungo il suo maggiore diametro trasverso, si vide fluire dalla sezione abbondante liquido mucoso, torbido, poco filante, leggermente colorato in giallo e con esso alcuni calcoli. Il fegato si presentava da ambo i lati della sezione (Vedi le fig. 1-2) trasformato nella sua parte centrale in una serie di cavità irregolari, di grandezza variabile, fra quella di un piccolo arancio e quella di una nocciola, distinte fra loro da sepimenti di aspetto connettivale senza traccia di tessuto epatico interposto. Le superfici anfrattuose di queste cavità irregolari, comunicanti fra loro per mezzo di aperture di varia ampiezza, erano liscie, e sopra alcune di esse si notavano sporgenze a guisa di valvole semilunari e lacinie connettivali semplici o bifide che attraversavano le cavità.

Questo insieme di cavità intercomunicanti, che costituiva un vero sistema, era in ampia e diretta comunicazione col dotto epatico e per esso col cistico e col coledoco, e conteneva circa 70 calcoli, liberi, di forma irregolare e di grandezza varia fra quelle di una nocciuola e quella di un chicco di miglio; più una discreta quantità di renella biliare piuttosto grossa.

I calcoli erano molli, friabili, a superfici irregolari e non lucide, intensamente colorati in bruno, splendenti al taglio, ed erano costituiti da colesterina e da pigmenti biliari. Non rimaneva di parenchima epatico che un terzo circa del lobo destro e una metà del lobo sinistro. Quindi due terzi del lobo destro e una metà del lobo sinistro erano occupati dalla formazione cistica. Il parenchima epatico con-

servato non era affatto itterico, ma presentava notevoli alterazioni, rilevabili già ad occhio nudo, e consistenti in una dilatazione dei vasi biliari limitata alle vicinanze immediate della formazione cistica. Questi vasi biliari avevano raggiunto un diametro da mezzo ad un centimetro, e contenevano calcoli e sabbie biliari. Inoltre

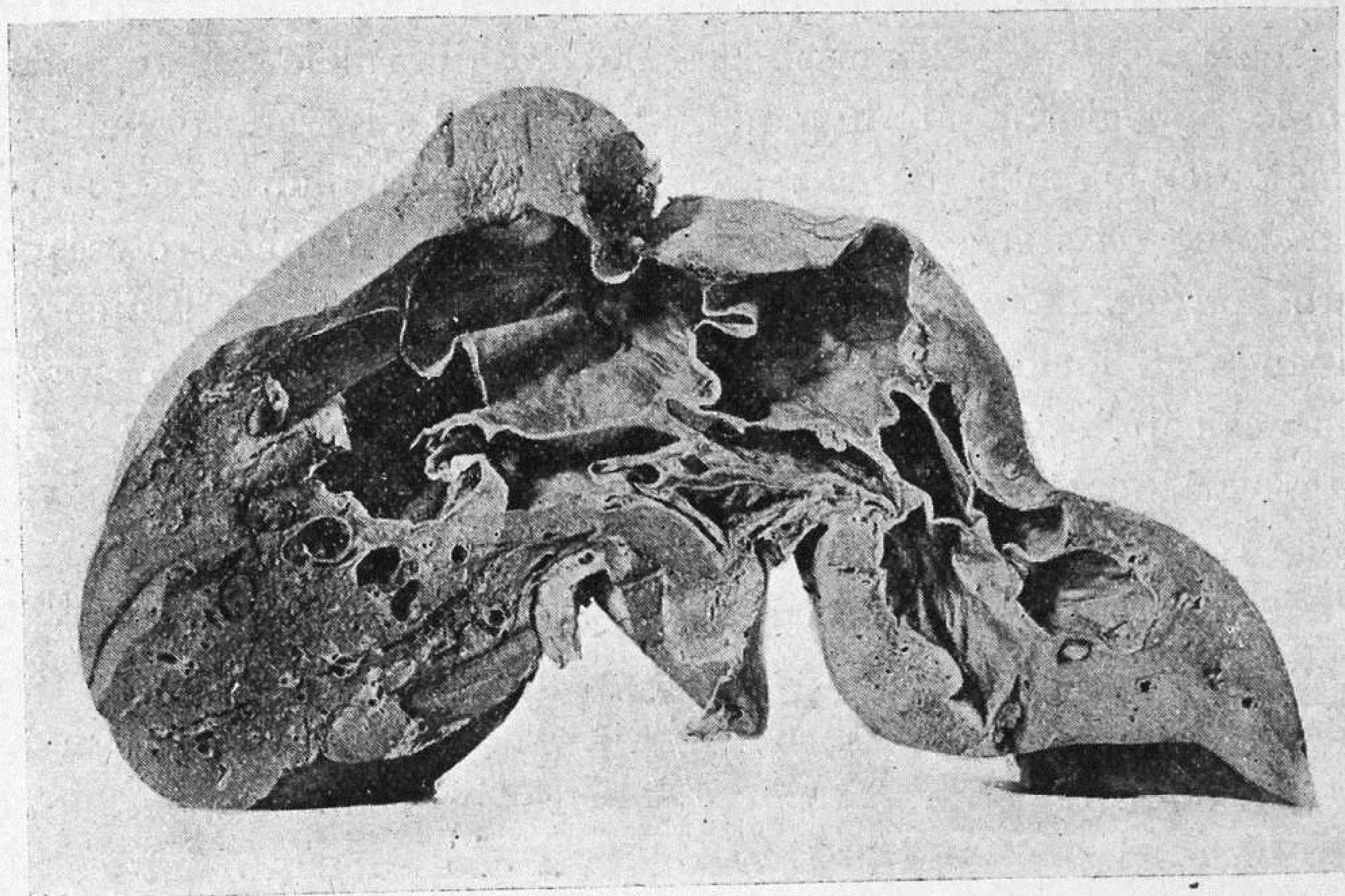


Fig. 1ª — Sezione longitudinale del fegato (superficie di sezione posteriore).

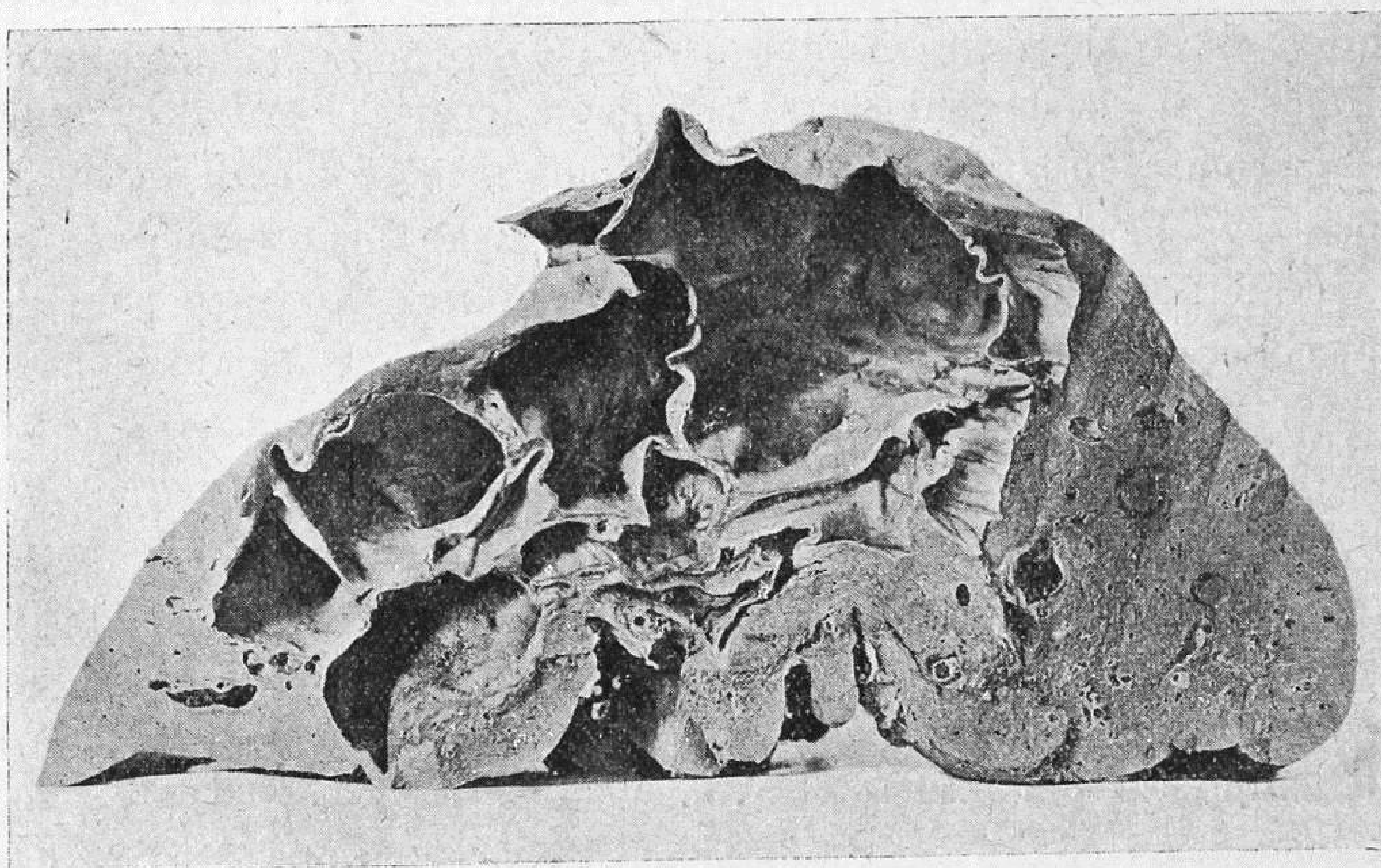


Fig. 2ª — Sezione longitudinale del fegato (superficie di sezione anteriore).

si notavano trombosi occludenti recenti di alcuni dei rami maggiori intraepatici della vena porta.

Esame microscopico. — Da varie parti del fegato, e precisamente dalla parete superiore esterna di una delle cisti maggiori, dalle pareti e dai sepimenti che dividevano fra loro le varie concamerazioni, dal parenchima epatico confinante con la formazione cistica, dal parenchima epatico più lontano da questa, dal pancreas, dal dotto pancreatico, dalla cistifellea e dal coledoco furono prelevati numerosi fram-

menti di varia grandezza che vennero fissati in alcool assoluto, inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e colorati nelle sezioni con ematossilina ed eosina, col metodo di Van Gieson per il connettivo, e coi metodi di Weigert per la fibrina e per le fibre elastiche.

L'esame istopatologico diede il seguente risultato:

Nelle sezioni a tutto spessore della parete superiore di una delle cisti maggiori, in vicinanza del legamento sospensorio del fegato, che aveva uno spessore variabile da 4 a 7 mm., si notava come la superficie libera del peritoneo che ricopre la capsula del Glisson fosse rivestita da un essudato fibrinoso riccamente infiltrato di leucociti polinucleari. Le cellule endoteliali della sierosa apparivano in alcune parti bene conservate, d'aspetto normale e leggermente rigonfie, in un unico strato continuo al disotto dell'essudato, in altre parti erano invece più o meno profondamente alterate e necrotiche per la ricca infiltrazione leucocitaria. Lo strato sottostante, o mediano, della parete cistica, costituito da tessuto connettivo fibroso compatto, povero di elementi cellulari fissi con nucleo allungato, infiltrato da fibrina e da leucociti polinucleati nelle parti immediatamente al disotto della sierosa, conteneva nel suo spessore varie formazioni. Si vedevano anzitutto isolette allungate di tessuto epatico che già all'esame macroscopico si vedevano continuarsi col tessuto epatico conservato ai lati della formazione cistica. Da ambo i lati di questa, il tessuto epatico conservato appariva sulla superficie di taglio dell'intero organo con una figura triangolare ad angolo superiore acutissimo in corrispondenza della sommità della volta del fegato, dove era rappresentato soltanto dalle isolette comprese nello spessore della sezione microscopica. In questi ultimi residui di parenchima epatico le cellule ghiandolari, pure avendo perduto la disposizione raggiata caratteristica che hanno negli acini epatici normali, non presentavano notevoli alterazioni regressive, ed egualmente inalterati erano i canalicoli biliari col loro epitelio cilindrico bene conservato. Anche alcuni dotti biliari di calibro maggiore, che si trovavano nello spessore della parete cistica che sto descrivendo, lontano dalle isole di tessuto epatico, non presentavano altra alterazione all'infuori di un lieve grado di dilatazione. Anche i vasi sanguigni arteriosi e venosi di vario calibro, racchiusi nella parete cistica, apparivano normali. Negli strati più interni della parete cistica si vedevano sottilissime fenditure di forma irregolare ed irregolarmente distribuite, che rappresentavano capillari e piccole lacune linfatiche. Sempre nello spessore della parete cistica si vedevano scavate ampie fessure col loro asse maggiore parallelo alla superficie libera della cisti, prive di pareti distinte e di rivestimento epiteliale, le quali avevano un discreto contenuto di pigmento biliare in forma granulare. Finissimi granuli di questo pigmento infiltravano lo strato più interno delle parete delle fenditure, parete che mostrava un contorno finemente ondulato e appariva costituita da fibrille connettivali e da scarse cellule connettivali allungate.

In breve queste speciali fenditure allungate, scavate nello spessore della parete della cisti, ripetevano in piccolo la struttura delle grandi cavità cistiche. Infatti lo strato inferiore interno della parete cistica, avente un contorno leggermente ondulato, appariva anch'esso privo di rivestimento epiteliale, e costituito da fibre e da cellule connettivali infiltrate negli strati ultimi, limitanti la cavità cistica, da sottili granuli di pigmenti biliari.

Nelle sezioni microscopiche praticate nei punti più assottigliati della parete esterna superiore della stessa cisti maggiore, si notavano le stesse strutture e le stesse formazioni; solo facevano difetto le isolette di tessuto epatico. Nelle sezioni microscopiche delle pareti limitanti e dei setti divisori delle varie cavità cistiche, si rileva una struttura connettivale fibrosa riccamente vascolarizzata senza traccia di rivestimento epiteliale e con lieve infiltrazione di granuli di pigmento biliare negli strati costituenti la superficie della cisti.

Lo studio istologico di numerosi preparati del tessuto epatico non cistico, tanto del lobo destro che del lobo sinistro del fegato, dimostrò alterazioni regressive e necrotiche diffuse delle cellule epatiche, specialmente gravi in vicinanza delle pareti cistiche, senza che si notassero contemporaneamente alterazioni del connettivo intraepatico. Sempre in vicinanza della formazione cistica si notavano, nel tessuto epatico, alterazioni notevoli dei vasi sanguigni e dei dotti biliari, consistenti, le prime in trombosi recenti dei vasi venosi di calibro maggiore con trombi rossi recenti riccamente infiltrati di leucociti polinucleati ; le seconde nella dilatazione ed ispessimento dei dotti biliari maggiori, che lasciavano riconoscere il loro epitelio cilindrico desquamato e commisto a concrezioni granulari di pigmenti biliari delle quali erano ripieni. Accanto a questi vasi biliari dilatati si vedevano sezioni di altre cavità di figura rotonda di aspetto analogo, ma prive dell'epitelio cilindrico desquamato, non contenenti pigmenti biliari e rivestite di uno strato di connettivo fibroso con infiltrazione di tenuissimi granuli pigmentari degli strati più interni, perfettamente analoghi a quelli delle pareti delle formazioni cistiche.

Allontanandosi dalla parete cistica il tessuto epatico presentava nei preparati microscopici alterazioni infinitamente minori. Le cellule epatiche, d'aspetto normale, presentavano solo un'infiltrazione di pigmento giallognolo a minutissimi granuli e di pigmento bruno a granuli maggiori; granuli dello stesso pigmento bruno si vedevano liberi negli spazi tra le diverse travate cellulari o fagocitate da cellule endoteliali. Mentre era del tutto normale il connettivo intralobulare, il connettivo degli spazi triangolari era alquanto ispessito e in esso si notavano focolai di infiltrazione parvicellulare attorno ai vasi biliari ed ai vasi sanguigni, del resto normali

L'esame dei preparati microscopici del dotto coledoco e del dotto pancreatico non ha rivelato altra alterazione all'infuori della desquamazione cadaverica dell'epitelio cilindrico di entrambi e della dilatazione e ipertrofia delle loro pareti assai più manifesta nel primo che nel secondo.

Parimenti si trovò desquamazione dell'epitelio, ipertrofia della parete muscolare della cistifellea, la cui tonaca sierosa appariva anch'essa, al pari della superficie sierosa del fegato, rivestita di un abbondante essudato fibrino-purulento.

Conclusioni.

Riassumendo, nel mio caso trattasi evidentemente di cisti multipli del fegato in intimi rapporti anatomici colle vie biliari. La mancanza di precise notizie anamnetiche mi rende disgraziatamente impossibile qualsiasi considerazione clinica intorno alla sintomatologia e allo svolgimento di questa rara alterazione anatomica, che rappresentò un reperto accidentale d'autopsia.

Il reperto anatomo-patologico consisteva sostanzialmente nella presenza di un numero considerevole di cisti di varia grandezza occupanti, a tutto spessore, la parte mediana del fegato, ampiamente comunicanti fra loro e col dotto dilatato. Esse ricordavano nel loro aspetto macroscopico assai da vicino i caratteri di un rene idronefrotico. Il dotto coledoco dilatato, pure essendo ripieno di calcoli biliari, era permeabile alla bile, la quale poteva fluire fra la parete del dotto ed i calcoli in essa contenuti, come l'acqua tra i ciottoli di un torrente. L'ipotesi più ovvia sulla genesi delle descritte dilatazioni cistiche, analogamente a quanto vale per le idronefrosi, sarebbe quella di farle derivare da una progressiva dilatazione delle vie biliari in seguito alla pressione esercitata dalla bile per una occlusione del coledoco. L'avere riscontrato all'autopsia il coledoco permeabile alla bile non potrebbe essere una seria obbiezione per escludere una tale interpretazione, perchè l'occlusione del coledoco potrebbe essere esistita precedentemente. Un'obbiezione molto più grave sorge da un altro carattere della dilatazione cistica delle vie biliari, cioè dall'essere questa nettamente circoscritta alla parte mediana dell'organo. Gli effetti dell'occlusione del coledoco, da qualunque causa sia essa prodotta, si manifestano sempre in modo uniforme in tutte le ramificazioni intraepatiche delle vie biliari.

Nel mio caso il parenchina epatico conservato con caratteri macroscopici e microscopici solo leggermente alterati, non lasciava riconoscere che una modica dilatazione delle vie biliari in massima vicinanza della porzione cistica, mentre nelle altre parti queste si presentavano, come è stato detto, completamente normali, così per il loro calibro che per i loro caratteri istologici. Va aggiunto che il parenchima epatico, pure presentando un certo grado di infiltrazione di pigmenti biliari, non aveva affatto i caratteri del fegato itterico. Si potrebbe dire a proposito di quest'ultimo fatto, che anche l'ittero fosse esistito e poi scomparso, dopo ristabilitasi la permeabilità del coledoco. Ma come spiegare la netta limitazione della degenerazione cistica alla parte centrale dell'organo? Si potrebbe pensare che questa dilatazione si fosse manifestata a carico di un gruppo di vasi biliari aberranti terminanti a fondo cieco e comunicanti col coledoco. Come abbiamo visto nella letteratura, la dilatazione di vasi biliari aberranti è stata invocata per la spiegazione della patogenesi delle cisti semplici del fegato. Però queste vie biliari aberranti che danno luogo alla formazione delle cisti semplici non sono in comunicazione col tessuto epatico secernente, mentre nel nostro caso la presenza di numerosissimi calcoli liberi contenuti nelle varie concamerazioni cistiche, sono prova evidente della esistenza di tale comunicazione. Nè si può ammettere, come fa Sabourin per le cisti riscontrate nelle cirrosi interlobulari, che si originino dalla dilatazione angiomatosa dei canali neoformati negli spazi triangolari per occlusione dei dotti corrispondenti. Nel mio caso il lieve aumento del connettivo interlobulare non può in alcun modo essere interpretato come un processo cirrotico. E nemmeno può trattarsi nel mio caso di un cisto-adenoma poichè l'esame istologico accurato delle pareti limitanti le cisti non ha rivelato alcun carattere neoplasico.

E' così che per esclusione e per alcuni dei caratteri anatomici della alterazione, quali, la limitazione di essa alla parte mediana del fegato, le dimensioni assai considerevoli delle dilatazioni e le particolarità anatomiche delle cisti, che, se sono co-

muni nella idronefrosi, sarebbero nel fegato un reperto veramente singolare e di difficile interpretazione, mi fanno ritenere come più soddisfacente l'ipotesi che si tratti di un'alterazione congenita di un determinato gruppo di vie biliari.

Dal punto di vista istopatologico la mancanza assoluta di un rivestimento epiteliale delle cavità cistiche non può essere altrimenti spiegato che coll'atrofia e colla desquamazione dello stesso.

Le dilatazioni dei dotti biliari maggiori e di medio calibro che ho riscontrato in immediata vicinanza della formazione cistica e la trombosi recente di alcuni rami venosi nelle stesse regioni, vanno considerati come fatti secondari.

Con questa concezione del processo anatomo-patologico è probabile che esso non si sia manifestato clinicamente col quadro imponente della occlusione completa del coledoco ma che abbia piuttosto dato luogo alla sintomatologia di una comune calcolosi epatica senza tale grave conseguenza.

La peritonite, che fu l'avvenimento terminale, e che sola troviamo ricordata nella deficiente storia clinica del paziente, non ha trovato all'autopsia altra possibile interpretazione all'infuori di questa: che si trattasse di una infezione acuta, probabilmente enterogena delle vie biliari, con diffusione al peritoneo.

IV.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE, IN NAPOLI

Sul meccanismo della vasocostrizione adrenalinica.

Ricerche sperimentali del dottor GINO CARDONE.

Da quando Oliver e Schäfer (1) Gybulscki (2) e Szimonoviz (3) dimostrarono che l'iniezione endovenosa di estratti di capsule surrenali determina un immediato, intenso ma fugace innalzamento della pressione arteriosa, una importante e numerosa letteratura si è andata accumulando su questo argomento, specialmente quando per opera di Abel e Takamine si scovrì il principio attivo dello estratto stesso rappresentato dalla adrenalina; chè anzi dal 1901, epoca della sua scoverta, la maggior parte delle ricerche furono istituite appunto con questo alcaloide di origine animale anzichè con semplici estratti salini delle capsule; e ciò fu bene perchè si raggiunse un migliore determinismo sperimentale.

Cercherò di riassumere tutta la immensa letteratura sull'azione cardiovascolare della adrenalina prima di riferire lo scopo delle mie ricerche ed il contributo sperimentale che ho creduto utile portare sull'argomento. Tutti gli autori sono concordi nello ammettere una notevolissima elevazione della pressione arteriosa in seguito alla iniezione endovenosa. Il Biedt (4) però osservò una diminuzione della pressione nel periodo preagonico. L'ipertensione, generalmente fugace, si rende duratura, secondo Langlois (5), con ripetute iniezioni

ogni 3 minuti; solo Guinard e Martin (6) sostengono che con questo metodo si provochi abbassamento della pressione.

Secondo il Langlois la durata della ipertensione sarebbe in ragione inversa con l'attività del ricambio dei singoli animali, poichè egli riuscì col raffreddamento negli animali omeotermi a prolungare la durata dell'innalzamento e rispettivamente a diminuirla con riscaldamento negli eterotermi. Queste ricerche però non sembrano al Nenjeau (7) avere un gran valore, perchè mentre non è facile elevare il grado delle ossidazioni organiche col riscaldamento degli animali a sangue freddo, sembra che col raffreddamento negli animali a sangue caldo si ecciti il ricambio materiale a compensare con una maggiore attività le maggiori perdite di calorie.

È notevole il diverso effetto sulla pressione arteriosa che ha l'adrenalina secondo le diverse vie di introduzione, mentre per via orale e per iniezione ipodermica o intramuscolare è molto dubbio il suo effetto sulla pressione; questa si eleva dopo pochi secondi per iniezione endovenosa. L'adrenalina è molto più tossica per la via pleurale anzichè per quella peritoneale (Gioffredi (8). Patta ritiene che questi fatti debbano interpretarsi con la forte vasocostrizione che esso determina nel punto di applicazione, che ne ostacola l'assorbimento, ma l'opinione più accettata è quella sostenuta da Cybulski, Langlois, Livon, Gioffredi (9), cioè la rapida distruzione del farmaco che in massima parte ha luogo nel sangue e nel fegato ed in minima parte nella fibra muscolare.

Non posso qui riportare tutti gli esperimenti che hanno portato Gioffredi a questa conclusione, perchè trasmoderei troppo dal mio compito; dirò solo che per le sue ricerche si può oramai ritenere come assolutamente dimostrato che l'adrenalina trova nel sangue stesso e nella cellula epatica, indipendentemente l'una dall'altra o contemporaneamente, il luogo ed il mezzo della sua trasformazione in prodotto inattivo. Meno intensamente si comporta la fibra muscolare, in nessun modo agiscono gli altri parenchimi.

***

Se circa l'elevamento della pressione arteriosa non sorse mai nessuna contestazione fra gli sperimentatori, molte sono state le divergenze sul modo di intendere il meccanismo di questo fatto.

Mentre Oliver e Schäfer, ritennero che esso si doveva interpretare con azione diretta del farmaco sulle pareti vasali e sul cuore, giacchè trovarono che la ipertensione arteriosa si aveva pure dopo la sezione del midollo spinale e dopo il taglio dei vaghi, Cybulschi e Szimonowicz invece conclusero che essa era dovuta ad eccitazione dei centri vasomotori bulbari, perchè dopo il taglio del midollo cervicale non potettero costatare con l'estratto surrenale nessuno elevamento di pressione.

Tale risultato sperimentale veniva in seguito contradetto da Biedl, che nelle identiche condizioni osservò la ipertensione simile alle condizioni normali e concluse perciò che l'estratto surrenale esercita una azione tonica sul sistema vasomotore ma indipendentemente dai centri bulbari vasocostrittori per l'intermedio dei gangli periferici simpatici. Il Gottlieb (10) apportò un notevole contributo al meccanismo della ipertensione adrenalinica. Egli provò che in seguito ad iniezione endovenosa di un estratto acquoso di capsule surrenali di maiale, si aveva aumento di pressione anche quando i centri vasomotori erano paralizzati con iniezioni preventive di idrato di cloralio. Da ciò concluse che l'estratto surrenale agisse direttamente sul cuore, ammettendo che l'idrato di cloralio avesse paralizzato anche il sistema vasomotore periferico e la fibra muscolare liscia delle arteriole. Ma in un lavoro successivo lo stesso autore (11) avendo notato che con la circolazione di sangue contenente estratto surrenale ed idrato di cloralio attraverso un rene isolato, si determina quasi istantaneamente una forte vasocostrizione, riconobbe alla vasocostrizione maggiore importanza come fattore dell'innalzamento della pressione. Per mettere in evidenza l'azione dello estratto surrenale sul cuore, il Gottlieb deprimeva o sospendeva l'attività cardiaca nel cuore di mammiferi isolato col metodo Hering per mezzo del cloralio, del cloroformio o del nitrato di potassio; in tali condizioni l'estratto surrenale riuscì sempre, spesso però previo massaggio diretto del cuore, a ripristinare la normale funzione dell'organo.

Lo stesso Gottlieb finalmente, dopo aver rilevato con esperienze di legature alla Stannins, che quando il cuore è completamente sottratto alla influenza dei suoi apparecchi nervosi autonomi, più non reagisce all'azione dell'estratto surrenale, ritenne di poter concludere che l'azione cardiaca dell'estratto surrenale non consiste in una eccitazione del miocardio, ma in una stimolazione dei gangli motori del seno venoso e specialmente del ganglio di Bidder.

Più tardi Velich (12) confermò l'osservazione di Gottlieb che il taglio del midollo cervicale non impedisce l'innalzamento della pressione provocato dall'estratto surrenale, aggiungendo inoltre che dopo la sezione dei vaghi, mentre l'aumento della pressione persiste, non si nota più la diminuzione di frequenza dei battiti cardiaci, ma invece una accelerazione degli stessi. Badano (13) in seguito avendo dimostrato che nè le lesioni dell'asse cerebro-spinale, nè quelle di alcuni gangli simpatici modificano gli effetti dello estratto capsulare, sostenne l'idea di una azione diretta muscolare (miocardio e tunica muscolare vasale), ritornando alla interpretazione di Oliver e Schäfer. Un notevole contributo all'azione ipertensiva dello estratto di capsule surrenali è stato portato dal Cyon (14). Egli, pur ammettendo la ipertensione arteriosa, non ha trovato il rallentamento del polso, se non assai raramente e solo come effetto iniziale e passeggiero immediatamente consecutivo alla iniezione endovenosa. Secondo il Cyon, l'effetto predominante sul cuore consiste al contrario in una intensa

accelerazione dei battiti cardiaci persistente, sia nei conigli che nei cani, quasi sempre fino alla fine di ciascuna esperienza. Egli viene a queste conclusioni:

1. L'estratto surrenale eccita l'intero sistema simpatico vasocostrittore.

2. L'estratto eccita pure i nervi acceleratori sia nei loro centri encefalici, sia lungo il percorso e nelle terminazioni.

3. Esso produce una notevole diminuzione della eccitabilità dei centri moderatori (vago e depressore).

4. Il rallentamento iniziale del polso è dovuto a due cause: in principio è provocato da una eccitazione del ganglio di Ridder, in seguito all'aumento di pressione endocranica, per cui si ha compressione ed eccitamento del centro cardiaco bulbare.

5. Quando si paralizza col cloralio il sistema nervoso vasomotore non si ha coll'estratto surrenale nessuno aumento di pressione.

In ultima analisi, il Cyon ammette che l'estratto surrenale, mentre esercita una azione eccitante sul sistema simpatico centrale e periferico, ha sul vago e sul depressore una azione del tutto opposta. Ben poco della complessa dottrina del Cyon ha resistito alla critica sperimentale; e per quanto intorno al meccanismo di azione della adrenalina sussistano tuttora molte oscurità, nessuno oggi ammetterebbe che l'effetto essenziale del farmaco consista nell'eccitazione del sistema cardio-acceleratore. Così pure, per quanto concerne l'intervento dell'aumento di pressione endocranica, nessun fatto sperimentale dimostra la attendibilità di tali ipotesi.

Molti altri fatti, in assoluta opposizione con le vedute del Cyon, vennero dopo di lui messi in luce da vari sperimentatori. Lo stesso Gourfein (15), che pure osservò con una certa frequenza una accelerazione del polso per opera dello estratto surrenale, riconobbe che ciò avviene solamente quando l'azione del farmaco è assai inoltrata. Ed anche il Gerhardt (16), che pur riconosce una eccitazione degli apparecchi acceleratori, ammette che tale non è certo il fattore primario ed essenziale del modo di agire dello estratto surrenale. Il Tenyvessy (17) dimostrò che durante l'elevamento di pressione prodotto dallo estratto surrenale non si hanno mai fenomeni attribuibili a paralisi del vago, ma al contrario fatti dovuti alla sua eccitazione. Il vago non rimane paralizzato che in un periodo di intossicazione avanzata. Anche il Radziejewski (18), durante l'aumento di pressione, osservò costantemente rallentamento del polso. Egli però avendo constatato la mancanza di entrambi questi fatti dopo l'atropinizzazione, o dopo il taglio dei vaghi, ne indusse che l'estratto surrenale esercita la propria azione eccitante sul centro cardiaco bulbare. Ciò risponde solo in parte alla verità, poichè dopo le esaurienti ricerche di Gioffredi, è oramai accertato che l'aumento di pressione si produce anche a vaghi recisi o paralizzati con l'atropina e che in tali condizioni manca soltanto il rallentamento del polso, come è stato poi confermato dalle ricerche di Guinard

e Martin. Gioffredi dimostrò anche che l'adrenalina provoca in primo tempo una notevole diminuzione della frequenza cardiaca per eccitazione del centro cardiaco bulbare; in un secondo tempo, con le dosi più alte, la frequenza aumenta per la paralisi consecutiva del sistema inibitore, come viene dimostrato dalla ineccitabilità dei vaghi alla corrente elettrica.

Langley (19), senza dare importanza al primo periodo di rallentamento cardiaco, discute l'aumento di frequenza del secondo periodo e fa rilevare che la ineccitabilità elettrica del vago da lui pure rilevata è di breve durata.

Ma ciò deve naturalmente interpretarsi con l'azione molto fugace della adrenalina per la sua rapida distruzione nel sangue. Ma che la vasocostrizione, causa principale della ipertensione adrenalinica, sia di origine periferica e non centrale, viene massimamente dimostrato dalle ricerche di Gioffredi e Salvioli. Gioffredi, col taglio del midollo spinale al disotto del bulbo, ha eliminato l'influenza del centro vasomotore bulbare, ed in queste condizioni l'anedralina ha determinato l'elevamento della pressione arteriosa nello stesso grado e nel medesimo tempo che in condizione normale.

Per paralizzare tutto il sistema vasomotore centrale ha cloralizzato fortemente i cani, e quando i centri vasomotori più non rispondevano allo stimolo elettrico riflesso, ha visto che l'adrenalina esplicava sempre la sua caratteristica azione ipertensiva. Infine ha praticato le circolazioni artificiali degli organi staccati dal corpo ed ha notato che l'adrenalina conserva perfettamente la sua azione vasocostrittrice. Salvioli (20), per mezzo di circolazioni artificiali in un arto collegato al resto del corpo soltanto per le vie nervose, potè constatare che iniettando nella giugulare l'estratto surrenale non si nota nessuna modificazione nel calibro dei vasi dell'arto stesso, neppure nel momento in cui la pressione carotidea segna la massima altezza. Queste esperienze dimostrano dunque chiaramente che la vasocostrizione è di origine periferica. Del resto bastava alla dimostrazione della origine periferica della vasocostrizione il fatto sperimentale e clinico da tutti constatato e facilmente rilevabile. Instillando o pennellando le mucose apparenti (congiuntiva, labbra, faringe, ecc.) con una soluzione di adrenalina al millesimo, si ha una intensa anemia locale che non si diffonde alle altre parti del corpo.

Continua.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVII Roma, dicembre 1910 Vol. XVII-M (fasc. 12 *fine*)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Sulla genesi dei cilindri renali

per il dott. ITALO GIUSEPPE ROSEO.

PARTE PRIMA.

Nello studiare la genesi dei cilindri renali, non mi occuperò di quelle formazioni cilindriche che dal loro aspetto microscopico lasciano riconoscere la provenienza e la qualità dei componenti, nè mi occuperò della sede onde dette formazioni in genere prendono figura, poichè è ormai assodato che tale sede si estende dalle anse di Henle ai tubuli retti.

Rivolgerò il mio studio quindi esclusivamente ai cilindri così detti omogenei (ialini e cerei) ed ai granulosi cercando di indagare la sostanza e la provenienza della sostanza che a formarli concorre.

Mi sia intanto permesso riassumere il più brevemente possibile, in ordine cronologico, le teorie al riguardo fino ad oggi emesse.

Le prime osservazioni e le prime ipotesi sulla genesi dei cilindri si può dire si debbano all'Henle, dopo la scoperta dei cilindri urinari da parte del Vigla, del Valentin e del Nasse, al quale ultimo spetta il merito di aver riconosciuto come tali corpi riproducessero la forma dei canalicoli uriniferi.

L'Henle dice che la massima parte dei cilindri (ialini, cerei, sostanza fondamentale dei cilindri granulosi) sono costituiti di fibrina e che la produzione di tale fibrina è identica a quella dei processi essudativi delle mucose e sierose. Il Lehmann nel 1850 descrive una varietà di cilindri come formati da una alterazione della membrana propria o basale dei canalicoli uriniferi.

Il Frerichs, che a lungo si occupò dell'argomento, sostiene che i cilindri opachi sono formazioni come di fibrina e che quanto più tale fibrina permane nei tuboli uriniferi, tanto più acquista in consistenza e viene assumendo un colore giallastro formando cilindri che presentano contorni ben marcati e che imperfettamente e solo lentamente si lasciano intaccare dall'acido acetico.

Nel '53 il Mayer, sotto la direzione di Virchow, dimostra, per mezzo di reazioni chimiche, la esistenza di due varietà di cilindri aventi origine nei canalicoli renali; una prima varietà formata da coaguli fibrinosi e solubili in acido acetico, insolubili nel cloridrico; una seconda varietà formata da coaguli assai pallidi, omogenei, solubili in ambedue gli acidi suddetti.

L'Hoefle e il Wurnderlich parlano di cilindri composti di sole cellule epiteliche e di una materia granulosa e di altri costituiti da fibrina; gli autori seguenti, Basham, Bennet, Lehmann, poco differiscono nelle loro opinioni da questi; e dobbiamo arrivare al 1863 per trovare, ad opera di Axel Key, idee completamente nuove, sull'argomento. Il Key nega assolutamente che possa comunque entrare la fibrina nella formazione dei cilindri e sostiene che solo dalle cellule epiteliche dei tubuli renali essi possano avere origine: la varietà di cilindro sarebbe determinata dalla varietà di degenerazione o metamorfosi subìta dalla cellula renale stessa e solo per i cilindri ialini ammette una genesi diversa; sarebbero cioè dati da un prodotto di secrezione della cellula epiteliale la quale non si distruggerebbe per intero nella produzione di essi. Nel suo lavoro accenna inoltre al modo di rispondere di tutti i cilindri alle reazioni chimiche, diverso da quello della sostanza fibrinosa.

L'Oedmansson opina al contrario che tutti i cilindri si debbano considerare un prodotto di secrezione degli epiteli; ed il Bayer di Lipsia, il quale tentò di investigare sui preparati anatomici il processo della formazione dei cilindri, arriva alla conclusione che essi sieno il risultato della fusione degli epiteli degenerati. Intanto il Rovida istituisce osservazioni sulla natura chimica dei cilindri incolori e gialli ed arriva al risultato che essi non possono essere nè sostanza fibrinosa, nè proteica, nè gelatinosa, nè condrina, mucina, sostanza colloide o ialina. Le due suddette specie differiscono inoltre fra loro in quanto alla natura chimica, perchè quelli incolori si sciolgono nell'acqua pura e per l'azione del calore, mentre i gialli invece non si sciolgono; gli ultimi poi resistono molto più dei primi ai reagenti. Ambedue rivelano ancora alcune proprietà caratteristiche dei corpi di proteina cosicchè il Rovida ritiene sia permesso considerarli come derivati dei corpi albuminosi od albuminoidei. E come l'Oertel, l'Oedmansson, ecc., propugna l'origine dei cilindri incolori da una secrezione delle cellule epiteliali « i cilindri incolori nascono per la formazione di una sostanza che si raccoglie da prima nello interno delle cellule e ne esce poi a guisa di masse più o meno sferiche ». Prima dell'uscita di detta sostanza dalla cellula « quest'ultima si trova aumentata

di volume, ciò che rappresenta un aumento della sua attività ». Nei cilindri incolori distingue cilindri finamente granulosi e grossolanamente granulosi ossia carichi di granulazioni più o meno grosse: ambedue le varietà possono portare alla superficie e spesso contengono cellule epiteliche anche esse generalmente granulose, nuclei liberi e granulazioni adipose: sovente tali cilindri non sono uniformemente granulosi, ma lasciano vedere tratti più o meno poveri di granulazioni ed anche perfettamente omogenei, ossia il cilindro può dirsi una forma di passaggio da granuloso a ialino.

Il Klebs aderisce invece all'idea primitiva di Henle per gli essudati fibrinosi, la modifica però nel senso chimico del suo tempo, spiegando la formazione della fibrina per mezzo della sostanza fibrinogena che trasuderebbe dal sangue e della fibrinoplastica che risiederebbe abbondantemente nelle cellule epiteliche.

Il Senator combatte l'idea che i cilindri omogenei siano costituiti da fibrina; ma sostiene invece che essi si formano dovunque per una partecipazione degli epiteli e per processi che si sviluppano lentamente e che decorrono cronicamente.

L'Hoffmann ed il Burkart si accordano in queste conclusioni del Senator, ma mentre per il primo è stabilito quasi sicuramente che i cilindri opachi abbiano origine per la fusione di epiteli cruposamente degenerati « e che gli ialini derivino dalla metamorfosi colloide degli epiteli stessi », per il Burkart « una lunga osservazione rafforza sempre più nel parere che tutti i cilindri originino da una vera trasformazione degli epiteli ».

Il Bartels, pur non dubitando che una parte dei cilindri urinari non tragga origine da una specie di secrezione degli epiteli, riconosce peraltro che i cilindri granulosi possono derivare da una fusione delle cellule epiteliali degenerate come pensa il Key ed è costretto ad ammettere, per la sua esperienza clinica, che i cilindri omogenei, trasparenti, leggermente striati o punteggiati, in una parola i cilindri ialini, provengano dal coagularsi degli albuminati o dei loro derivati contenuti nella urina secreta, tenendo ferma la preposizione che « la formazione di cilindri effettivi nei canalicoli urinari dei reni non succeda in condizioni del tutto normali, e l'origine di tutte le specie, comechè diverso possa esserne anche l'andamento, è per regola generale collegato alla secrezione della urina albuminosa » aggiungendo inoltre « che tutte le circostanze le quali determinano albuminuria possano anche dar luogo a formazione di cilindri urinari ». È vero, egli dice, che è possibile trovare cilindri ialini dove difetta l'albuminuria, ma non significa che albuminuria non ci sia stata, solo è stata pregressa da poco tempo e la formazione dei cilindri nel rene non ha coinciso con la loro eliminazione.

Da questo momento i vari autori che studiano la questione si occupano a preferenza di una varietà di cilindri piuttosto che di un'altra: ne consegue

per me la necessità, per evitare confusione, di riassumere le idee esposte e sostenute dagli autori stessi in capitoli separati secondo la varietà di cilindri presi in osservazione e comincierò dagli ialini o chiari, di aspetto omogeneo:

Cilindri ialini. — Sulla genesi di dette formazioni cilindriche le teorie fin qui emesse si possono riassumere nelle quattro seguenti:

a) che il cilindro ialino sia costituito da fibrina (Henle, Frerichs, Hoefle, Wunderlich);

b) che sia il prodotto della coagulazione delle albumine del sangue nei canalicoli renali (Bartels);

c) che derivi direttamente dalle cellule epiteliali per un processo di degenerazione, trasformazione, omogeneizzazione (Bayer, Senator, Hoffmann, Burkart, ecc.);

d) che origini dalle cellule epiteliali mediante un loro prodotto di secrezione a forma di gocciole, granuli (vacuoli di alcuni autori).

Il Langhans nel suo lavoro del 1879 sulla glomerulo-nefrite dice che « le cellule desquamate dei glomeruli raggiungono il tubulo contorto ove si fermano specialmente in quei punti ove i tubuli sono circondati da una notevole proliferazione del connettivo interstiziale, indi tali cellule subiscono una degenerazione con trasformazione in una massa finamente granulosa e diventano più tardi cilindri ialini di fibrina »; adunque egli ammette che la sostanza del cilindro ialino sia fibrina, come sostenevano alcuni precedenti autori, ma la fa derivare da una trasformazione della cellula epiteliale.

Del resto gli oppositori alla teoria che il cilindro omogeneo fosse formato di fibrina non tanto si basavano sulla provenienza della sostanza fibrinosa, quanto sull'aspetto non striato ma omogeneo del cilindro stesso e sui suoi caratteri chimici; ma lo stesso Weigert e Schaeffer descrivono (adoperando colorazioni alla Weigert per la fibrina) le varie forme di passaggio dai cilindri striati agli omogenei. L'Ernst viene alle stesse conclusioni dei suddetti autori facendo derivare la fibrina da un essudato e dei vasi glomerulari e dei capillari intertubulari, il quale essudato servirebbe anche a cementare gli accumuli dell'epitelio desquamato. Anche l'Israel afferma di aver seguìto la trasformazione dei cilindri fibrinosi filamentosi in fibrinosi omogenei. Il Lubarsch invece combatte le idee dell'Israel e dell'Ernst, fa notare che il metodo di Weigert colora tutta una numerosa serie di sostanze ialine e filamentose le quali nulla hanno da fare con la fibrina, non solo, ma dimostra che anche in alterazioni renali non flogistiche si hanno cilindri che si colorano col Weigert e che la colorabilità dei cilindri col detto metodo è determinata dalla presenza dei costituenti dell'epitelio, e quindi non dalla fibrina ma dalla secrezione, distruzione o trasformazione degli epiteli renali provengono i cilindri omogenei. Tali affermazioni sono convalidate dal Burmeister il quale,

sebbene abbia notato nei reni masse filamentose di fibrina, giammai potè osservare il passaggio di un cilindro di fibrina in omogeneo; fa notare inoltre che i cilindri ialini che reagiscono positivamente alla reazione di Weigert compaiono molto prima dei filamenti di fibrina che si osservano nei canalicoli contorti e nell'interno delle capsule glomerulari, mentre giammai è riuscito a constatare materiale filamentoso prima della comparsa dei cilindri solidi, infine dice che producendo negli animali cilindrurie ialine e colorando i pezzi di rene, mai ha notato positiva la colorazione di Weigert negli ammassi di ialina che riempiva i capillari dei glomeruli, nè nei cilindri dei canalicoli urinari. Nei suoi esperimenti l'autore potè osservare che i granuli cellulari i quali assumono la colorazione di Haltmann, nei reni lesi con acido cromico, si vanno accumulando verso il margine libero delle cellule dei tubuli contorti, fuoriescono, e si uniscono in zolle che finalmente si fondono in cilindri ialini. Che tali granuli provengano dalle cellule resterebbe dimostrato dal fatto che queste ne divengono più povere, che tanto questi granuli fuoriusciti come quelli rimasti nelle cellule assumono la stessa colorazione e perchè, quel che sarebbe più importante, direttamente si vede che essi escono dalle cellule stesse ». La fuoriuscita dei granuli dalle cellule andrebbe secondo l'autore interpretato come un fenomeno di secrezione.

Il Török e Pollak combattono l'opinione che i cilindri omogenei possano derivare da una supposta metamorfosi dell'epitelio e mettono in dubbio che possano originarsi da una degenerazione vacuolare di esso, non solo perchè i detti cilindri si formano nei disturbi circolatori semplici e con epitelio renale del tutto normale o poco alterato, ma anche perchè essi si presentano formati spesso rapidamente e dopo un periodo di tempo molto più breve di quello che è richiesto perchè avvenga la suddetta metamorfosi dello epitelio, o la formazione e fusione dei vacuoli. Fautori della teoria della transudazione di una sostanza albuminosa proveniente dal sangue e coagulata nei canalicoli renali, differiscono dal Ribbert, dal Vorohove e dal Possner, seguaci della stessa teoria, solo per il luogo ove detta sostanza trasuderebbe. Mentre infatti per i citati autori la trasudazione avverrebbe nel glomerulo (e portano a sostegno esperienze di laboratorio) per il Török ed il Pollak non si verificherebbe esclusivamente nel glomerulo ma, come da loro ricerche, anche nei tubuli. Non possono peraltro assicurare se l'epitelio dei tubuli agisca semplicemente da filtro o prenda una parte attiva nella elaborazione del cilindro ialino stesso, quantunque l'aver ritrovato sovente nei loro preparati masse di cilindri omogenei tra l'epitelio e la membrana basilare, li indirizzi molto verso la convinzione che l'epitelio non eserciti influenza attiva alcuna sulla formazione dei cilindri. Al contrario di Cornil e Brault, i quali sostengono che il passaggio del plasma si effettuerebbe per l'intermezzo di una elaborazione intracellulare patologica, cioè formazione ed escrezione

di albumina in forma di globetti. Il Török e Pollak per spiegare il perchè della coagulazione del liquido trasudato, ricordano la ipotesi del Rovida che l'attribuisce all'orina acida, del Possner ai corpuscoli bianchi del sangue, del Weigert che ritiene il fenomeno quale una necrosi da coagulazione originatasi per la morte dell'epitelio renale nei liquidi ricchi di linfa, e finalmente quella del Ribbert, che la coagulazione cioè e la metamorfosi in sostanza omogenea dell'albumina transudata sia dovuta alla reazione acida dell'epitelio renale.

Intanto dal Klebs e Ribbert, dal Weissberger e Perls viene sostenuta come certa la formazione dei globetti albuminosi, nelle cellule dei tubuli contorti, ma non riconosciuta ad essi alcuna partecipazione nella formazione del cilindro ialino, il quale deriverebbe sempre dal plasma sanguigno trasudato attraverso le pareti alterate dei tubuli secretori del rene e coagulato nel loro interno. Il Noël Halle ritiene invece che i globetti albuminosi formatisi nelle cellule, concorrano, insieme con l'albumina trasudata dai glomeruli, alla formazione dei cilindri, interpretando il fenomeno come un modo indiretto di trasudazione albuminosa sotto una forma visibile e con l'intermezzo di un atto cellulare patologico, concetto che viene accettato anche dal Luthye, per il quale però alla formazione del cilindro ialino concorrono oltre questi globetti anche le cellule dell'epitelio renale dopo essersi rigonfiate e divenute omogenee.

Che globetti albuminoidei segregati dalle cellule dei tubuli contorti concorrano alla formazione dei cilindri ialini viene ammesso anche dal Trambusti, dallo Zoia, dal Padoa; peraltro, secondo questi ultimi ricercatori, tali globetti, vescicole, o gocciole proteiche, come pure le chiamano, sarebbero formati di sostanza che esiste nell'interno delle cellule renali come prodotto normale, il quale diventerebbe patologico soltanto per il suo aumento quantitativo.

Il Monti ha emesso abbastanza di recente idee nuove sulla genesi dei cilindri ialini: egli sostiene che si formerebbero, in seguito a lesioni dei glomeruli, per il passaggio nei canalicoli della sostanza costitutiva dello stroma eritrocitico, la quale sostanza verrebbe a coagularsi nei tubuli contorti e a condensarsi nelle anse di Henle.

E in tale suo modo di vedere è seguito in parte dal Lionti e dal Bartolotta per i quali peraltro lo stroma eritrocitico non sarebbe senza l'aggiunta dei globetti ialini descritti dai precedenti autori, sufficiente da solo a formare il cilindro.

Il Wallerstein, per risolvere la questione se l'epitelio renale prenda parte alla formazione del cilindro ialino con prodotti di secrezione, ovvero per un processo di distruzione e metamorfosi della cellula renale, ritorna alle colorazioni dei granuli di Altmann.

Con tale sistema egli assicura che è possibile seguire il destino delle cellule epiteliali contrassegnate, benchè degenerate, nei preparati microscopici,

dalla speciale colorazione che i granuli dell'Altmann assumono. È venuto alla conclusione che il cilindro ialino non rappresenta che l'ultimo stadio di metamorfosi del cilindro epiteliale. Stadio intermedio il cilindro granuloso. La differenza fra le tre qualità non consisterebbe che nel grado di degenerazione e metamorfosi. Secondo l'Amato finalmente, che giunge alle sue conclusioni attraverso un accurato studio delle lesioni renali prodotte con i più diversi metodi, i cilindri ialini possono avere una diversa origine: per lo più sarebbero i risultati della fusione di gocciole prodottesi nell'interno delle cellule epiteliali dei tubuli contorti e versate nel lume dei tubuli stessi (gocciole che non si riscontrano mai nei reni normali, che possono essere piccolissime e grandi come nuclei cellulari, che si colorano specialmente coi colori basici, che resistono fortemente alla decolorazione col metodo di Weigert e che l'A. interpreta non come sostanze nuove prodotte dal citoplasma, ma come uno stato di aggregazione differente delle molecole di albumina); ovvero deriverebbero dai cilindri fibrinosi fibrillari per l'azione che su di essi eserciterebbe il prodotto su descritto (gocciole) delle cellule dei tubuli contorti, oppure dalla fusione ed omogeneizzazione delle cellule dei tubuli desquamate e necrosate.

Queste in complesso le ipotesi ammesse in base a ricerche isto-patologiche. Le ricerche chimiche, fino alle più recenti di Coplin, nulla o quasi hanno aggiunto a quanto già ebbe a rilevare il Rovida.

Cilindri cerei.

Chiamati da prima giallicci per il loro colorito, si ritenevano dai primi osservatori, costituiti, a somiglianza dei ialini, da fibrina, che permanendo a lungo nei canalicoli renali, verrebbe acquistando sempre più in consistenza assumendo un colore giallastro (Frerichs, Oedmansson) e rendendosi sempre meno facilmente attaccabili dall'acido acetico. Il primo a dar loro il nome di cerei sembra sia stato nel 1852 lo Johnson, il quale però li riteneva formati dal prodotto di una secrezione della membrana basale dei canalicoli urinari, dopo caduto l'epitelio, idea sostenuta anche dal Bennet e già ancor prima dal Lehmann nel 1850. Abbiamo veduto, parlando dei cilindri ialini, come il Rovida ritenesse giusto considerare anche i cerei come derivati dai corpi albuminosi; egli rilevò i caratteri chimici differenziali fra i cilindri omogenei incolori ed i gialli e sostenne che questi ultimi, identicamente ai primi, derivassero da una secrezione nelle cellule epiteliali: senonchè, mentre la formazione della sostanza incolore avverrebbe nell'interno della cellula, quello della sostanza gialla alla periferia della cellula stessa e in due modi: primo sotto « forma di gocciola che si stacca dal protoplasma granuloso e si accu« mula nel lume dei canalicoli; secondo: sotto forma di sostanza intersti-

« ziale o cementante enormemente aumentata di volume per ingrandimento « della parte periferica della cellula ».

Per il Bartels, i cilindri cerei proverrebbero dagli ialini invecchiati nel loro posto di origine, perchè non trasportati con la escrezione della orina appena dopo formati; avrebbero quindi con gli ialini in comune la genesi dalla coagulazione degli albuminati contenuti nella urina segregata, e così per l'Hallè.

In base a ricerche sperimentali, infine, il Kalden, il Lionti e l'Amato ritengono che i cilindri cerei derivino dalla fusione di goccie di colorito giallo ocra chiaro che si riscontrerebbero nell'interno delle cellule epiteliali di rivestimento dei tubuli contorti e da loro interpretate come emoglobina disciolta ed assunta come materiale di elaborazione degli elementi dei tubuli contorti stessi « e quivi dai nuclei elaborata, venga a concretarsi in speciali « immagini ed eliminata tanto dai nuclei che dal corpo cellulare ».

Cilindri granulosi.

Per la genesi dei cilindri granulosi due ipotesi si contendono il campo fin dai primi studi: per il Key, il Senator, Burkart, Bayer, Bartels, Török e Pollak, le granulazioni che li compongono altro non sono che il risultato di una degenerazione degli elementi epiteliari dei tubuli ed il cilindro granuloso rappresenterebbe lo stadio intermedio fra il cilindro epiteliale e lo ialino; per l'Oedmannson ed altri, le granulazioni sono dovute ad un granuloso prodotto di secrezione degli epiteli. Fra i moderni ricercatori il Monti ed il Wallerstein, per ricerche proprie, ritengono giusta la prima ipotesi; lo Zoia sostiene che il cilindro granuloso risulti formato dalle granulazioni protoplasmatiche e nucleari esistenti nelle cellule epiteliali nei tuboli contorti, e versate nel lume dei canalicoli per distruzione parziale della cellula stessa. Il Padoa, che abbastanza di recente ha ripreso lo studio dell'argomento, non dubita che in qualche caso si possa invocare nella genesi di detti cilindri una degenerazione di diversa natura e diversa intensità delle cellule dei tubuli desquamate, ma non crede si possa generalizzare tale spiegazione per tutti i cilindri granulosi.

Come infatti, egli dice, spiegarsi la presenza in molti sedimenti di cilindri solo di tale specie e non di tutte le altre forme di passaggio contenenti elementi meno alterati e più riconoscibili fino ai cilindri costituiti da cellule sicuramente renali? E perchè mai non rinvenire coi cilindri neppure una cellula epiteliale nel sedimento? È possibile che tutte le cellule desquamate dall'epitelio tubulare debbano essersi congregate a costituire il cilindro senza che nessuna sia rimasta libera? « Talvolta si osserva così enorme copia di tali cilindri granulosi eliminarsi per così lungo periodo di tempo in malati di nefrite, da

doversi domandare se non dovessero essere distrutti completamente o quasi i reni quando i cilindri fossero veramente costituiti da cellule desquamate ed alterate ».

Secondo il Padoa bisogna ammettere una genesi multipla: da una parte da elementi cellulari più o meno alterati profondamente che non importa sieno proprie esclusivamente di provenienza epiteliare ma potrebbero essere leucociti, emazie, cellule delle varie sezioni dei tubuli, delle capsule del Bowmann e magari dell'endotelio dei vasi del glomerulo; da un'altra parte da granuli fuoriusciti dalle cellule dell'epitelio tubulare perchè patologicamente aumentati così da non poter più essere contenuti nel protoplasma di quegli elementi, oppure infine da un prodotto di una speciale secrezione patologica delle medesime cellule. In seguito ad esperienze anche l'Amato viene alla conclusione di una poligenesi: ritiene possibile provengano talora dalla desquamazione e fusione delle cellule dei tubuli, talora dalla fusione dei detriti protoplasmatici provenienti dal disgregamento del bordo interno della cellula, talora infine dal materiale protoplasmatico svuotatosi gradualmente dalle cellule nell'interno dei tubuli (al posto della cellula stessa si vedrebbe una sottile trama quasi scheletro della cellula stessa). Non esclude però che specialmente in seguito ad una eliminazione rapida, possano comparire nell'urina cilindri granulosi risultanti dall'aggregato delle granulazioni da lui descritte nella genesi dei cilindri ialini e non ancora omogeneizzate per la suddetta rapida eliminazione.

PARTE SECONDA.

Come si vede dall'insieme della storia della genesi dei cilindri, le ipotesi più disparate sono state emesse per cercare di giungere ad una conclusione e da essa storia noi apprendiamo pure come da diversi autori sieno state fatte derivare dalla stessa sostanza cilindri di natura diversa come ad esempio il fibrinoso e lo ialino; quest'ultimo deriverebbe invero secondo il Monti dai globuli rossi, dai quali invece lo Jatta farebbe derivare i fibrinosi. La discordanza fra gli autori proviene certamente dal fatto che l'isto-patologia non può da sola essere sufficiente a far risolvere sempre il problema e ciò anche quando nelle identiche condizioni di osservazione si adoperino speciali processi di colorazione come ad esempio quello dell'Altmann.

Il Burmeister ed il Wallerstein lavorando con lo stesso metodo, giungono a conclusioni diverse. Nè può essere altrimenti. Il microscopio ci mostra lo stato di fatto: noi vediamo una immagine già formata e non possiamo assistere alla formazione di essa, il processo di ricostruzione deve quindi avere una parte ipotetica, non sempre accertabile. In tali concetti ho cercato di risolvere il problema tentando una nuova via e cioè quella della circolazione artificiale del rene.

Considerando che sostanzialmente le ipotesi sulla genesi dei cilindri possono ridursi a due e cioè che essi provengano dall'epitelio dei tubuli contorti (sia per un prodotto di secrezione, che per un processo di degenerazione) oppure da uno o più dei componenti del sangue (albumina, globuli rossi, globuli bianchi), e tenendo presente che il rene sottoposto fuori dell'organismo alla circolazione artificiale, può, secondo Sollmann, essere per un giorno mantenuto in uno stato che lascia riconoscere alcuni fenomeni di persistenza di vitalità, valeva la pena di tentare questa nuova via, la quale in altri organi, sopratutto in virtù del metodo che permette di ridurre in termini più semplici i problemi della ricerca, ha già dato buoni risultati nel chiarire la genesi di alcune alterazioni e degenerazioni istologiche.

Dirò intanto che tutte le mie ricerche sono state fatte su reni di cani, le urine dei quali venivano prima ripetutamente esaminate per l'accertamento dello stato del rene stesso e che per la circolazione artificiale mi sono valso delle norme dettate dal Sollmann e riassunte dal prof. Baglioni nel *Stoffwechseluntersuchungen an überlebenden Organen.* Ad esse ho creduto opportuno non attenermi solo per le modalità di inizio della circolazione.

Narcotizzato con morfina ed etere l'animale da esperimento, con un taglio mediano e due trasversali sotto il bordo costale, mettevo a nudo i reni. Liberati questi dalla capsula adiposa, preparavo i due ureteri, li recidevo ad una certa distanza del rene e ad essi assicuravo due cannule di efflusso. Ciò fatto preparavo i vasi, poi, previa legatura delle arterie e delle vene rasenti all'aorta ed alla cava, asportavo rapidamente i due reni nei quali iniziavo subito, mediante l'innesto di cannule apposite annesse agli apparecchi precedentemente preparati, la circolazione artificiale con soluzione fisiologica. Il Sollmann inizia la circolazione nei reni mentre questi sono ancora in posto e non taglia la vena che quando in essa passa liquido di lavaggio chiaro e ciò con lo scopo di impedire la coagulazione del sangue entro l'organo, ma io ho visto che si riesce egualmente bene col metodo da me adoperato e non indaginoso quanto quello del Sollmann.

In tutto il resto mi sono attenuto scrupolosamente a quanto egli consiglia e nei riguardi della pressione del liquido di lavaggio e per la velocità della corrente.

Già dopo un tempo che varia dalle 2 alle 4 ore il rene è completamente lavato come accertasi dall'esame del liquido fuoriuscito dalla vena che dimostra l'assenza microscopica completa di elementi del sangue, e dall'esame del liquido fuoriuscito dallo uretere il quale più non contiene cristalli di sali urinari che in minore o maggior quantità fuoriescono nelle prime due ore di lavaggio. Coll'esame chimico questa acqua di lavaggio dà solo le reazioni della mucina.

Continuando la circolazione per altre venti ore con sola soluzione fisiologica ed esaminando ogni quattro ore il liquido che fuoriesce dall'uretere,

già dopo 6-8 ore vi si trovano scarse cellule delle varie sezioni del rene, le quali nulla offrono di speciale a considerare. Tali cellule si rinvengono isolate od in piccoli ammassi ma sempre scarse per tutta la durata della circolazione artificiale.

All'esame delle sezioni colorate del rene nulla di notevole.

Se in reni semplicemente lavati si fanno per 24 ore circolare o siero di sangue, o globuli rossi lavati o sangue sospeso in soluzione acquosa di citrato di soda, al reperto di cellule scarse come nel caso precedente si aggiungono la presenza di scarsa albumina all'esame chimico del liquido di lavaggio, e di scarsi globuli rossi ben conservati all'esame microscopico, se globuli rossi erano contenuti nel liquido adoperato per la circolazione.

All'esame delle sezioni colorate del rene nessuna rilevante alterazione degli epiteli, presenza di globuli rossi nei vasi, e in numero scarsissimo nella capsula e nei tubuli, quando la circolazione fu fatta con sangue defibrinato o sospesa in soluzione di citrato di soda; in nessun caso presenza di formazioni cilindriche.

Dopo questa prima serie di esperienze con reni normali, ne ho fatta una seconda con reni tolti ad animali sani, ma nei quali, dopo il lavaggio con soluzione fisiologica, facevo circolare per 24 ore soluzioni fisiologiche sature di cloroformio, o contenenti cantaridina (1/30,000), o cromato neutro di ammonio (0.05 $^0/_{00}$, 0.10 $^0/_{00}$, 0.15 $^0/_{00}$) avendo l'avvertenza di fare contemporaneamente, nell'altro rene dello stesso animale, circolare per uguale durata ed allo scopo di avere un controllo, solo soluzione fisiologica.

Qualunque sia stata la sostanza disciolta nel liquido che circolava ho sempre riscontrato gli stessi fatti.

Nel sedimento dei liquidi raccolti dall'uretere e esaminato a fresco, dopo 6 ore di circolazione artificiale: ammassi numerosi formati da granuli risplendenti, inoltre rari elementi cellulari delle varie sezioni del rene; essi elementi lasciano riconoscere per la forma la provenienza, mostrano il nucleo ben visibile, ed hanno il protoplasma pieno di granuli minuti ben marcati perfettamente eguali fra loro ed a quelli che si vedono negli ammassi granulosi su descritti.

Dopo 12 ore di circolazione artificiale: ammassi numerosi di granuli con gli stessi caratteri su riferiti, maggior copia di cellule renali alcune isolate altre ammassate; tanto le une che le altre lasciano ben riconoscere la forma della cellula, il nucleo, una abbondante granulazione nel protoplasma; inoltre rare formazioni cilindriche che lasciano riconoscere la loro provenienza da una desquamazione massiva di un tratto di tubulo retto. Qualche elemento cellulare isolato è povero di granulazioni anzi talora ne presenta in scarso numero solo alla periferia; in qualche cellula si avrebbe l'impressione che anche il nucleo fosse granuloso, ma c'è da dubitare che tale aspetto sia determinato dalle granulazioni protoplasmatiche che lo circondano.

Dopo 18 ore di circolazione artificiale: accumuli granulari più scarsi che nelle precedenti osservazioni e più piccoli, scarsissimi cilindri epiteliali con elementi per nulla alterati, qualche ammasso di cellule ben conservate, altre invece poverissime di granulazioni. Gli elementi cellulari isolati con pochissimi granuli alla periferia sono più numerosi, in discreto numero altri elementi con un aspetto minutamente vacuolizzato. In ambedue le varietà il nucleo è ben visibile, talora anche un nucleolo; il nucleo è compreso da una netta membrana ed ha aspetto granuloso.

Dopo 24 ore di circolazione artificiale: il sedimento non mostra più che una quantità scarsissima di granuli e cellule; queste ultime poverissime di granulazioni. Dalla sesta ora di circolazione, il liquido di lavaggio ha presentato costantemente un aspetto biancastro torbido ed ha dato positive, specie fra la 12ª e la 18ª ora, le reazioni dell'albumina e della nucleo-albumina. Queste reazioni sono divenute sempre meno intense dalla 18ª alla 24ª.

Nei liquidi dei reni di controllo mai reazioni nette delle albumine e al sedimento qualche cellula sia isolata che in ammassi e mostrante il protoplasma finamente granuloso.

Ripetendo le stesse esperienze con soluzione acidificate con acido acetico (1 %) o preparate con urina di cane, ho costantemente avuti gli stessi risultati. (Ho voluto adoperare soluzioni acide o preparate con urina acida, perchè taluno ha voluto attribuire a tale fatto la precipitazione dell'albumina per la costituzione del cilindro ialino).

All'esame delle sezioni colorate dei reni nei quali fu praticata per 24 ore la circolazione artificiale con cloroformio, cromato di ammonio o cantaridina in soluzioni acquose acide o no, si nota: Nessuna lesione nell'apparecchio glomerulare. In rari tubuli contorti, e nei tubuli delle sezioni più basse, nessuna apparente alterazione di forma o di grandezza degli elementi cellulari. Questi però presentano talora un aspetto come minutamente vacuolare, talora ma più di rado come grossi vacuoli specie perinucleari. Il nucleo anche si mostra vacuolizzato. Nel lume dei tubuli qualche cellula caduta, detrito granuloso abbondante che assume lo stesso colore del protoplasma cellulare. Mai formazioni cilindriche.

Dall'insieme dei fatti osservati mi è sembrato giusto ritenere il rene già leso, dalle soluzioni di sostanze su riferite, alla 12ª ora di circolazione artificiale e cominciare da tale epoca, per altre 12 ore, circolazioni o con siero di sangue, o con sangue defibrinato, o con sangue sospeso in soluzione citrato-sodica, o con essudati pleurici ed addominali diluiti in soluzione fisiologica. Con questo ultimo metodo il rene dopo un paio di ore al massimo cessava di funzionare. All'esame del liquido fuoriuscito dall'uretere presenza di albumina, non cilindri. Nessuna formazione cilindrica nelle sezioni microscopiche.

Nelle circolazioni con siero di sangue: dall'uretere liquido emoglobinico (non sono mai riuscito ad ottenere siero di cane non laccato) e non cilindri sia che la prima circolazione fosse stata eseguita con soluzioni acide, sia con soluzioni neutre. Non cilindri all'esame microscopico delle sezioni dei reni adoperati.

Facendo circolare sangue defibrinato o sangue in soluzione citrato-sodica, dall'uretere, dopo un po' di tempo, costantemente liquido color rosso-bordeaux con le reazioni dell'emoglobina positive. Tale liquido presentava nel sedimento, dopo quattro ore di circolazione: abbondanti ammassi di granuli color ruggine simili a quelli già descritti nelle precedenti esperienze, cellule renali ammassate e qualche formazione cilindrica epiteliale, inoltre cellule renali isolate. Tutte le cellule non hanno assunto il color ruggine del detrito granuloso ma solo qualcuna, anzi spiccano nettamento le cellule isolate per il loro aspetto caratteristico. Tali cellule mostrano come le altre una granulazione scarsa del protoplasma, hanno netti i contorni, come netti sono i contorni del nucleo. Non si trovano che scarsi globuli rossi.

Dopo 8 ore di circolazione: al sedimento scarsissimi accumuli di granuli color ruggine, scarsissimi elementi cellulari sia in ammassi, sia isolati, sia congregati a cilindro. Tutti lasciano riconoscere la forma ed il nucleo e presentano scarsi granuli alla periferia. Globuli rossi scarsi.

Dopo 12 ore di circolazione: Al sedimento, lungamente centrifugato, qualche raro elemento renale e qualche eritrocito. Non cilindri.

Le sezioni microscopiche differiscono dalle precedenti solo perchè i nuclei non presentano l'aspetto vacuolare e perchè nei canalicoli si trova qualche globulo rosso.

Due altre serie di esperienze ho voluto ancora tentare, e cioè: far circolare, subito dopo il lavaggio del rene, sangue in soluzione citrato-sodica contenente cantaridina (soluzione 1/30,000) o cromato di ammonio (0.05 ‰) e far circolare sangue in soluzione citrato-sodica o defibrinato in reni o lesi mentre l'animale era in vita e asportati appena apparsa albumina nelle urine, oppure trovati malati nei cani stessi.

In ambedue questi ultimi casi prima di iniziare le circolazioni col sangue avevo per 12 ore lavato il rene per garantirmi che in esso non fossero probabilmente più compresi cilindri preformati: ma i risultati sono stati sempre negativi.

Però tutte le ricerche da me fatte con la circolazione artificiale sia in rene sano che alterato o patologico, malgrado il risultato negativo per quanto concerne la formazione di cilindri, non possono essere tenute in nessun conto in quanto questa mancanza appunto di risultati positivi avvalora la ipotesi, già da altri sostenuta, e da me, come vedremo in seguito, confermata, che la genesi dei cilindri ialini sia da ricercarsi in una attività degli elementi

epiteliali dei tubuli contorti e non direttamente nel sangue o in taluno dei suoi componenti. Quando di fatti con le mie ricerche io sono riuscito ad escludere che il siero di sangue, che il sangue defibrinato, che i globuli rossi, ecc., fatti circolare attraverso un rene normale o leso, sieno capaci di determinare la formazione dei cilindri ialini, necessariamente io devo propendere verso l'altra ipotesi.

Fallita pertanto la prima via non mi rimaneva che proseguire lo studio con il concorso della istopatologia.

Peraltro nel tentare una volta una circolazione artificiale in un rene granuloso, trovato in un cane che in vita aveva mostrato nelle urine evidenti reazioni dell'albumina e non cilindri, attirò la mia attenzione la presenza, nel centrifugato, di pochi globetti microscopici fuoriusciti dall'uretere mediante il lavaggio del rene stesso con soluzione fisiologica. Come sopra ho detto, non avendo trovato nelle urine cilindri di sorta, nè figure che ricordassero quei globetti ed avendo riscontrato che il liquido di lavaggio che conteneva detti globetti dava con la Heller e col ferrocianuro di potassio, previa acidificazione acetica, le reazioni dell'albumina, pensai che essi fossero in relazione con l'albuminuria e più oltre non me ne occupai, quando, nel centrifugato del lavaggio di un grosso rene bianco, pure trovato in un altro cane che presentava in vita albumina abbondante e cilindri urinari numerosissimi, ebbi opportunità di osservarne al microscopio un numero enorme. Volli allora assicurarmi se proprio fossero in relazione con l'albuminuria e a tale scopo pensai di procurare di ottenere sui cani sani cilindruria senza albuminuria e poi procedere ad un esame comparativo fra i prodotti dei liquidi di lavaggio ed il contenuto dei tuboli uriniferi studiati nelle sezioni.

Avendo inoltre notato che all'esame delle sezioni colorate, pur avendo la prova che nel rene erano contenuti molti globetti, questi non apparivano evidenti, ho pensato di fare, degli stessi pezzi di rene, sezioni per semplice congelazione e seguente inclusione in glicerina, e sezioni colorate per esaminare le une e le altre per confronto. Le prime sezioni colorate erano fissate con sublimato o con Carnoy, ma per quanto la tecnica fosse curata ed i preparati riuscissero ottimi, i risultati erano notevolmente differenti, tanto che in questi ultimi mai posso dire di avere avuto immagini nette dei globetti quanto nei preparati a fresco e tagliati per semplice congelazione. Pensai allora di cambiare il sistema di fissaggio e pur mantenendo le stesse colorazioni in eosina ed ematossilina, tenevo prima dei soliti passaggi, i pezzi in soluzione di formolo 5 % in acqua con cloruro di sodio al 0.50 % per 24 ore. I risultati furono buoni, tanto che ho ottenuto immagini che ben poco hanno da invidiare, nei riguardi dei soli globetti, quelle dei preparati per congelazione, i quali hanno il difetto di non essere di facile preparazione e di non permettere poi lo studio delle fine alterazioni cellulari.

Esaminando con oculare 4 e obbiettivo 7 a modica illuminazione le sezioni a fresco si notano molti tubuli contorti non solo pieni di globetti, ma ricoperti da essi sulle superfici di taglio. Detti globetti sono rotondi perfettamente, trasparenti, di grandezza varia. I più piccoli possono misurare un quarto di eritrocito, mentre i più grandi possono avere un volume anche doppio di quello di un grosso mononucleato; non sono rifrangenti e qualcuno non è perfettamente omogeneo presentando in qualche parte una fine granulazione.

Per quanto abbia accuratamente studiato più sezioni, mai ne ho potuti trovare nelle capsule del Bowmann o sul glomerulo, mentre invece talora li ho potuti seguire in sezioni longitudinali e trasversali delle anse di Henle. Escluso che potessero dal glomerulo venire nel tubulo contorto, volevo assicurarmi che solo qui avessero origine. A tale scopo ho esaminato sezioni di rene di animale a 3 ore, a 6 ore e a 9 ore dalla legatura della vena renale, che, come è noto, porta come effetto una cilindruria ialina, ed ho potuto notare non solo la costante assenza di essi nell'apparecchio glomerulare ma accertarne la provenienza dai soli tubuli contorti. Il numero di essi in corrispondenza di tali tubuli è minimo a 3 ore dalla legatura e va aumentando a 6 ore ed ancor più a 9, in tale epoca ed anche prima, raramente, se ne può vedere qualcuno nelle anse di Henle. I primi a vedersi sono piccolissimi e vanno mano a mano aumentando di volume; mai mi è stato possibile sorprendere un atto di fusione, quantunque questa la si debba logicamente ammettere per spiegarsi il passaggio dalle forme minime alle maggiori. Con la circolazione artificiale di soluzione fisiologica ho potuto raccogliere questi globetti. Il liquido di lavaggio che li contiene, d'aspetto lattescente, ha una reazione neutra, presenta positiva la prova di Heller per l'albumina, si intorbida ancor più manifestamente con l'acido acetico e ferrocianuro di potassio, mediante ebollizione sia con acido acetico che con acido nitrico; a freddo con acido nitrico non con acido acetico. Esaminata al microscopio una goccia del centrifugato, si vedono numerosi globetti opalescenti delle dimensioni e caratteri già descritti. Facendo agire su di essi a freddo dell'acqua distillata divengono quasi invisibili, taluno si raggrinza, la maggior parte dopo un po' di tempo scompare. In presenza di alcool assoluto divengono più nettamente visibili, con l'etere e col cloroformio non si sciolgono, mentre con l'idrato sodico e potassico, anche molto diluiti, vengono sciolti prontamente. In acido nitrico, cloridrico e solforico diluiti si raggrinzano rendendosi meglio visibili; gli acidi concentrati, la soluzione satura di sublimato corrosivo, l'acetato basico di piombo, il nitrato d'argento, il solfato di rame li riducono in un detrito amorfo. Il bicromato di potassio li rende meglio visibili. Le soluzioni di urea poco li alterano, il calore li fa coartare sul vetrino; lasciati alla temperatura ambiente e in soluzione fisiologica per

due o tre giorni, non se ne trova più traccia ed il liquido nel quale erano contenuti dà la reazione col Millon, non quella della xantoproteina. A fresco e disseccati sul vetrino senza fissaggio, non assumono alcuna colorazione speciale, fissati al calore si deformano e prendono malamente i colori basici.

L'esame delle sezioni colorate con ematossilina ed eosina previo fissaggio in pezzo con soluzione di formolo al 5 %, dà a rilevare i seguenti fatti: I globetti chiari sono meno visibili che nei preparati per congelazione; essi nei tubuli contorti non assumono che una colorazione lievissima alla periferia tanto che il tubolo contorto ove si trovano, presenta il lume come occupato da una rete a grosse maglie disuguali. Nelle anse di Henle cominciano invece a prendere un colorito rosa pallido che li rende sempre meglio visibili mano mano che dalla porzione discendente si procede verso l'ascendente. È rarissimo trovare in ambedue queste sezioni cilindri già formati e solo si vedono ammassi di globetti non più perfettamente rotondi sia nelle sezioni longitudinali che trasverse delle anse stesse. Nei tubuli retti non si riconoscono più i globetti individualizzati, invece gran copia di cilindri ialini ben colorati in rosa. Peraltro taluno di tali cilindri lascia ancora vedere qualche globetto abbastanza bene. Gli elementi cellulari dei tubuli contorti, si presentano come rigonfi, tanto che in molte sezioni trasverse di essi è quasi se non completamente scomparso il lume. Il protoplasma delle cellule più alterato si presenta vacuolizzato e all'occhio dà quasi l'impressione di un cribro a fori disuguali; il bordo della cellula, nei casi nei quali la permanenza del lume ne permette l'esame, si presenta molte volte frastagliato. Negli elementi cellulari invece, meno alterati, il protoplasma assume quasi un aspetto granuloso e il bordo libero della cellula è come sfibrillato. In ambedue i casi il nucleo è ben visibile, ma nel primo si presenta anch'esso vacuolizzato e talora, ma raramente, come contornato da un piccolo spazio vuoto. Queste immagini sono meglio visibili nei reni degli animali ai quali fu per 6 ore ostacolato il deflusso della renale, che non negli altri nei quali la lesione fu prodotta con iniezioni sottocutanee di cromato di ammonio o di cantaridina. Il glomerulo e gli altri tubuli presentano lesioni più o meno gravi a seconda del mezzo impiegato per fare ammalare il rene, ma di esse avrò occasione di occuparmene in seguito. Qui a me preme far rilevare che giammai in tutto l'apparecchio glomerulare rilevai figure che potessero farmi supporre la presenza dei globetti, fatto del quale già mi ero di volta in volta potuto accertare con le sezioni per congelazione come sopra ho detto.

Da quale sostanza sono formati questi globetti e da dove provengono? Considerando che non sono mai riuscito a vederli nelle urine degli animali da esperimento anche quando queste erano fortemente albuminuriche, possono essi rappresentare una speciale forma della siero-albumima nel rene? A me sembra di no e non solo perchè questa è in soluzione, ma anche per altre

ragioni. Studiando le lesioni renali prodotte dalla iniezione sottocutanea di acido pirogallico nei cani, ho potuto anche io in un caso, a somiglianza di quanto già accertarono il Petrone ed il Ferrarini nello studio delle albuminurie, ottenere al terzo giorno di somministrazione di 60 centigrammi di detto acido, una cilindruria granulosa e ialina, senza che nelle urine apparisse mai albumina e malgrado questa venisse ricercata con ogni cura e con più metodi. Del resto questo esperimento veniva a confortare una mia precedente osservazione: Se ad un cane di media grandezza si iniettano sotto cute da tre a cinque centigrammi di cromato neutro di ammonio in soluzione acquosa, dopo 24 ore nelle urine del cane si trovano abbondanti cilindri ialini e granulosi insieme a discreta quantità di albumina; se se ne iniettano invece dieci centigrammi, già dopo 16 ore compare una albuminuria imponente; insieme con essa numerose masse granulose (delle quali mi occuperò parlando dei cilindri granulosi), cilindri granulosi scarsi e scarsissimi cilindri ialini. Nel liquido di lavaggio del rene del cane avvelenato con acido pirogallico, abbondanti globetti, scarsi invece in quello del cane che aveva avuto una iniezione di 10 centigrammi di cromato neutro di ammonio. Le sezioni per congelazione dell'altro rene del primo e del secondo cane, presentavano globetti abbondanti nei tubuli contorti del primo, scarsi in quelli del secondo. E credo non vi sia bisogno di aggiungere altro a dimostrazione che essi globetti nulla hanno a che vedere con l'albuminuria.

Sta però il fatto che essi sono formati di una sostanza albuminoidea, con reazioni chimiche pressochè eguali a quelle dei cilindri ialini, come provano le poche ricerche che la difficoltà di ottenere materiale abbondante mi hanno permesso di eseguire, e che provengono dalle cellule dei tubuli contorti. La istopatologia non può dirci se le cellule dei tubuli contorti li emettano per un vero processo di secrezione, ma lo si può dedurre pensando alla qualità secernente spiccata di dette cellule e osservando che nelle lesioni sperimentali gravi del rene il numero dei cilindri ialini emessi è sempre tanto più scarso quanto più difficoltata è dalla lesione la funzione cellulare.

E mi piace di ricordare un caso di ittero grave in un sifilitico al periodo secondario, nelle urine del quale al principio della malattia erano contenuti insieme ad albumina numerosi cilindri ialini e granulosi; con l'aggravarsi del morbo scomparvero i cilindri ialini nè mai più, malgrado le più diligenti ricerche, furono rinvenuti nelle urine fino alla morte del paziente. I reni, alla sezione microscopica, presentavano una gravissima lesione di tutte le cellule dei tubuli contorti, e assenza di cilindri ialini.

L'istopatologia non può neppure assicurarci se nella elaborazione di questa sostanza albuminoidea intervenga oltre il protoplasma anche il nucleo, solo ci fa vedere questo vacuolizzato come quello; ci dice però che nel processo di escrezione non è necessaria la caduta dell'orlo cellulare come vorrebbero

alcuni ricercatori; verosimilmente il passaggio di questi globetti avviene traverso una membrana colloidale come ritiene lo Zoia.

Ma se questi globetti sono gli stessi che hanno descritto il Rovida, il Lorenz, il Trambusti, il Padoa, l'Amato, lo Zoia, il Cornil e Brault e qualche altro, stanno a rappresentare un prodotto patologico della cellula od un prodotto normale che diverrebbe patologico pel suo aumento quantitativo? Certo nelle sezioni approntate per congelazione da reni appena tolti ad animali sani, mai ne ho potuti osservare, nè ne ho potuti trovare nei centrifugati dei liquidi di lavaggio di altri reni pure sani, mentre mai le ricerche eseguite con tali metodi, hanno dato esito negativo, quando il rene era stato leso, sia pure minimamente; debbo quindi concludere che rappresentino un prodotto patologico.

Noi abbiamo visto che nel tubulo ed anche nelle prime parti dell'ansa di Henle questi globetti si presentano individualizzati; nelle sezioni più basse si fondono e formano il cilindro: bisogna supporre che solo nelle sezioni più basse trovino le condizioni opportune per la fusione, per la loro coagulazione. Tali condizioni furono dal Rovida supposte in dipendenza dell'acidità della urina, dal Possner riportate ai corpuscoli bianchi del sangue, dal Weigert quale una necrosi da coagulazione originatasi per la morte dell'epitelio renale, dal Ribbert alla reazione acida dell'epitelio renale. Le ipotesi del Possner e del Weigert cadono per dimostrazione di fatto; mai si sono visti globuli bianchi prendere parte alla formazione di cilindri ialini, la coagulazione dei globetti avviene nella parte dei tubuli uriniferi che meno sono lesi, nè si comprenderebbe perchè allora non dovrebbe avverarsi nel tubuli contorti ove le lesioni epiteliari sono maggiori. La ipotesi invece del Rovida e più ancora quella del Ribbert, tutt'ora reggono alla critica; i preparati colorati mostrano infatti nei globetti attitudini tintoriali diverse mano mano che si osservano nelle sezioni più basse del tubulo renale: infatti essi vanno a poco a poco prendendo sempre meglio l'eosina fino ad una colorazione perfetta. « Questo mutamento nella reazione colorata e la sua distribuzione nel cilindro, a me pare, dice lo Zoia, argomento importante a favore della interpretazione di una denaturazione delle sostanze proteiche, che avviene in loro per mutamento del liquido tubulare, determinato dall'arrivo di nuovi elettroliti o anche dal cambiamento conseguente di reazione ». Secondo lo Zoia, si potrebbe anche supporre che la coagulazione avvenisse per l'arrivo nel tubulo di un altro colloide o di un fermento coagulante, ma anche per questa ipotesi non esistono, come egli giustamente dice, dimostrazioni di fatto.

Noi abbiamo veduto come il Monti sostenga che i cilindri ialini derivino dalla coagulazione nei tubuli contorti (in seguito a lesione glomerulare) della sostanza costitutiva dello stroma eritrocitico: ho esaminato numerosi preparati fatti coi più diversi metodi e mai ho trovato fatti che convalidassero questa sua ipotesi; conclusione alla quale sono venuti anche gli altri esperimentatori

e che va anche opposta alla teoria del Lionti e Bartolotta per i quali per altro lo stroma eritrocitico non sarebbe, senza il concorso dei globetti su descritti, sufficiente da solo a formare il cilindro. L'Hallè sostiene che oltre ai globetti, necessita nei tubuli contorti la presenza dell'albumina trasudata per lesioni glomerulari. Le cilindrurie ialine, anche da me ottenute senza albuminuria, stanno a dimostrare la erroneità di tale asserto e di quello che farebbe addirittura derivare il cilindro dalla coagulazione della sola albumina trasudata del glomerulo.

Per il Luthye, alla conformazione del cilindro ialino concorrono oltre ai globetti albuminoidei anche le cellule dell'epitelio renale dopo essersi rigonfiate e divenute omogenee: si ritorna alla dibattuta questione della genesi del cilindro ialino dalla degenerazione ed omogeneizzazione degli elementi epiteliari dei tubuli contorti emessa dal Key e poi seguìta in parte ed in totalità da altri osservatori quali il Senator, l'Hoffmann, il Burkart, il Wallerstein e l'Amato. A me come ad altri osservatori non è mai accaduto di vedere figure microscopiche che solo per poco potessero far pensare fondatamente ad una tale ipotesi, anzi mi è sempre occorso di osservare scarsezza o assenza di cilindri ialini dove e quando le lesioni degenerative degli elementi cellulari erano più inoltrate, come sopra ho avuto occasione di dire.

Un'ultima questione si presenta ancora a discutere e cioè se il cilindro ialino possa derivare dai cilindri fibrinosi come sostenevano i primi osservatori, e come recentemente ammette in qualche caso l'Amato. Tutti gli autori che hanno indagato la genesi del cilindro fibrinoso escludono tale possibilità ed io non posso in base a ricerche personali, che associarmi a loro. Talvolta accade di osservare su i cilindri ialini fine granulazioni, tanto che il cilindro non appare più completamente omogeneo: è il fatto sul quale alcuni si appoggiano per dimostrarne la provenienza dagli elementi cellulari degenerati; ma se noi pensiamo che il cilindro ialino stesso è come vischioso, possiamo forse spiegarci tale evenienza, supponendo una adesione di granuli protoplasmatici liberi nei tubuli, alle superfici libere della formazione cilindrica, quando non vogliamo pensare ad una vera inclusione di tali granuli durante la fusione dei globetti o meglio ancora ad un trasporto meccanico di granulazioni del protoplasma da parte dei globetti stessi nel momento della uscita dalla cellula, come farebbero supporre alcuni globetti finamente granulosi da me osservati all'esame microscopico e descritti nel parlare del centrifugato delle acque di lavaggio dei canalicoli renali.

In base alle mie ricerche e pure in concordanza a quanto già altri sostennero, mi sento autorizzato a concludere che i cilindri ialini hanno una sola provenienza e cioè dai globetti albuminoidei elaborati dalle cellule dei tubuli contorti e che mai quindi possono derivare da albumina coagulata nei tubuli in seguito a trasudamento glomerulare, da un processo di degenerazione ed omogeneizzazione cellulare, da una trasformazione dello stroma eritrocitico e meno ancora da una omogeneizzazione dei cilindri fibrinosi fibrillari.

Cilindri cerei.

Per cercare di studiarne la genesi ho ripetuto più volte le esperienze del Kalden, del Lionti e dell'Amato, ma mai sono riuscito a vedere nelle urine dei conigli scottati col metodo da loro indicato, cilindri cerei. Nè sono riuscito a vederne nelle urine di cani precedentemente trovati sani o affetti da nefrite cronica, e ai quali avevo con altri metodi (iniezioni di acqua distillata, di clorato di potassio) provocato emoglobinurie.

Anche io ho visto in tali casi nelle cellule dei tubuli contorti e nel lume di questi le gocciole giallo-ocra dai quali i suddetti autori fanno derivare i cilindri cerei, e che già erano state osservate e descritte prima di loro dal Lebedeff e dal Sacconaghi, ma ritengo che esse goccie, altro non sieno che i globetti albuminoidei descritti per la genesi dei cilindri ialini e impregnati da pigmento emoglobinico. E in favore di questa mia veduta sta la conoscenza clinica della quasi costante presenza di cilindri ialini tinti di emoglobina nelle urine degli emoglobinurici e la costante assenza in esse di cilindri cerei. Non sono neppure riuscito a procurarmi reni di pazienti che in vita avessero presentato cilindri cerei nelle urine e quindi nulla posso dire riguardo alla genesi delle suddette formazioni cilindriche.

Cilindri granulosi.

Abbiamo visto che nessuno dei ricercatori mette in dubbio la provenienza di questi cilindri dalle cellule dei tubuli urinari, ove invece non esiste l'accordo è sul modo come queste cellule darebbero il cilindro. Secondo coloro che sostengono la genesi di tutte le formazioni cilindriche da un diverso stadio di degenerazione degli elementi cellulari, il cilindro granuloso indicherebbe lo stadio intermedio fra il cilindro epiteliale e lo ialino. Altri vogliono che esso derivi dalle granulazioni protoplasmatiche e nucleari esistenti nelle cellule epiteliali dei tubuli contorti e versate nel lume dei canalicoli per distruzione parziale delle cellule stesse, anche perchè patologicamente aumentate da non poter più essere contenute dal protoplasma; altri infine che esso risulti costituito da un prodotto di secrezione granulare delle cellule dei tubuli uriniferi.

Alla prima ipotesi si possono opporre le stesse ragioni che sono state apposte alla genesi del cilindro ialino da una degenerazione degli elementi cellulari; perchè si assiste a cilindrurie granulose imponenti senza che mai si possa vedere un cilindro epiteliare fuoriuscire coi granulosi? Perchè mai non si riesce a colpire una forma di passaggio? La esistenza di questa specie di stadio intermedio in conclusione non aveva altra ragione di essere che per spiegare la omogeneizzazione dell'elemento epiteliare destinato a dare lo ialino; ma una volta assodato che questo non avviene non comprendo perchè si debba insistere su un concetto che non può essere sostenuto da alcun dato di fatto.

Rimangono quindi in campo le altre due teorie.

Per studiare la genesi di detti cilindri mi sono servito di sezioni di reni di animali ai quali erano state iniettate dosi varie o di cromato neutro di ammonio, o di acido pirogallico, oppure era stata eseguita la legatura del coledoco, che, come è noto, induce negli animali da esperimento, una cilindruria abbondante specie granulosa. Lo studio delle sezioni fatte con ematossilina ed eosina previo fissaggio in formolo mostra le seguenti particolarità: se la iniezione fu, in un cane di media taglia, praticata con 1 cc. di soluzione al 5 % di cromato neutro di ammonio, le lesioni maggiori risultano a carico dei tubuli contorti. Alcuni di essi mostrano gli elementi epiteliari rigonfi tanto che il lume tubulare viene ad essere ridotto di ampiezza. Esse cellule mostrano ancora intatto l'orlo, hanno un'apparenza di un finissimo cribro per l'aspetto loro finamente granuloso e talora presentano una striatura diretta dalla membrana basale verso l'orlo.

Il nucleo nella cellula non mostra alterazioni speciali; nel lume del tubulo raramente qualche scarso granulo.

In altre sezioni del preparato, le cellule rigonfie e granulose vengono quasi ad incontrarsi nel mezzo del tubulo; come aspetto non differiscono in genere molto dalle precedenti ma lasciano riconoscere uno sfacelo dell'orlo.

In altre ancora, di tutta la cellula altro non rimane che una specie di trama vuota formata da spazi ampi in mezzo alla quale spicca il nucleo ben colorato con evidenti numerosi nucleoli; il lume tubulare è occupato da masse granulose abbondanti.

In altre infine, si vede il lume tubulare divenuto più ampio e vuoto. La ampiezza è data dalla riduzione di volume della cellula la quale è ridotta a pochissima sostanza protoplasmatica granulosa che contiene il nucleo bene evidente: si potrebbe dire che la cellula fosse stata come decapitata fino al nucleo, tanto che la parte epiteliale della parete del tubulo, rimane spessa quasi quanto il diametro del nucleo stesso.

Nei reni degli animali ai quali invece furono iniettati 10 centigrammi di cromato neutro di ammonio, è rarissimo trovare sezioni di tubuli ove la cellula sia solo rigonfiata o mostri solo lesioni dell'orlo, ma sempre lesioni gravissime quale lo svuotamento della sostanza protoplasmatica o la decapitazione della cellula medesima.

Peraltro in ambedue i casi le lesioni non si arrestano nel territorio dei tubuli contorti, ma si spingono nelle anse di Henle e talora nei tubuli retti: nei casi più lievi, diremo così, tutto si riduce ad un rigonfiamento torbido, negli altri le lesioni sono più avanzate e si possono ripetere anche le figure sopra descritte.

I reni degli animali ai quali fu iniettato l'acido pirogallico, oppure fu legato il coledoco, mostrano a cilindruria stabilita, lesioni non diverse da quelle degli animali che ebbero le iniezioni di cromato di ammonio.

Le differenze fra tutti questi preparati si riscontrano specialmente nel glomerulo, ma la lesione di questo contribuisce se pure in parte minima alla genesi dei cilindri, ne è il caso di insistervi.

Le lesioni che ho descritte stanno certamente a dimostrare gradi diversi di degenerazione delle cellule; ho tentato di riprodurle quasi in serie nei diversi animali, ma sebbene cercassi di sperimentare sempre su soggetti di eguale peso, sesso e magari età, non sono riuscito allo scopo, tanto che ho visto comparire lesioni gravissime quando attendevo lesioni minime e viceversa. Un fatto però ho potuto osservare costantemente e cioè in tutti gli animali prima delle 24 ore dall'avvelenamento e in genere fra le 16 e le 22 ore, la comparsa nelle urine di numerose masse granulose di varie dimensioni e solo di figure diverse dai cilindri granulosi: fra esse masse raramente qualche cilindro granuloso bene evidente, il quale peraltro lasciava riconoscere la sua costituzione dall'aggregamento di 3, 4, 5 masse suddette. Dette piccole masse sono perfettamente uguali a quelle che si osservano nell'interno dei tubuli contorti.

Le granulazioni ben visibili a fresco, sono tutte eguali fra loro. Dette masse sono come velamentose, trasparenti ed elastiche, come si può osservare quando, facendo entrare nuovo liquido sotto il coprioggetto, si urtano, si sovrappongono, si ripiegano e si svolgono per seguire la corrente formata dal liquido stesso — trattandole con alcali, anche diluiti, non solo non è più visibile la granulazione ma alcune di esse divengono poco chiare, trattandole invece con soluzione di acido acetico all'1 °/₀ i granuli si rendono ancor meglio visibili e gli ammassi stessi sembra quasi si rigonfino.

Se l'acido acetico si fa agire non diluito, le granulazioni e la maggior parte di tali ammassi scompaiono; una piccola parte si vedono ridotte a masse ialine.

In presenza di etere o di cloroformio non solo i granuli non si alterano ma divengono quasi meglio visibili, così con le soluzioni di zuccaro ed acido solforico e con lo iodio che le colora nettamente in bruno. L'acido osmico non colora i granuli in nero. A fresco e fissati si tingono con i colori acidi come il citoplasma; è eccezionale sorprendere nell'interno della massa un nucleo.

Che queste masse siano i costituenti per aggregazione del cilindro granuloso non è il caso di porre in dubbio, ma di che cosa sono formate? Le reazioni microchimiche che presentano e che ho riportato sopra, mostrano chiaramente che si tratta di frammenti protaplasmatici in rigonfiamento torbido. In rigonfiamento torbido noi vediamo le cellule dei tubuli uriniferi nelle sezioni meno alterate; in quelle più lese, o la decapitazione della cellula, o più frequentemente la cellula impoverita di protoplasma. Detta cellula non mostra più che una specie di stroma a larghe maglie, contenente il nucleo, unico superstite della degenerazione.

Tutto ci porta a pensare che la cellula divenuta insufficiente a contenere tanto protoplasma rigonfio finisca con lo scoppiare versando questo

nella cavità tubulare in piccole masse, le quali congregandosi dànno luogo a masse più grosse e queste al cilindro granuloso.

Contro l'ipotesi che talora detti cilindri possano originarsi da un prodotto di secrezione non saprei addurre dati di fatto; a me sembra però non sia bastevole alla dimostrazione della possibilità, appoggiarsi, come vorrebbero alcuni, ai risultati degli esami dei reni colorati con il metodo di Altmann. Colori pure tale metodo i granuli di secrezione specificamente, mostrino pure le sezioni l'impoverimento delle cellule di granuli, che parallelamente divengono più numerosi nel lume tubulare, ma non potranno mai dirci se le figure che osserviamo sieno proprio un prodotto di secrezione o non piuttosto pezzi di protoplasma contenenti granuli secretori. Che nella cellula renale vi sieno granuli di secrezione nessuno dubita: si rimane dubbiosi se i cilindri granulosi possano rappresentare un prodotto di secrezione.

BIBLIOGRAFIA.

VALENTIN. Ved. LEBERT. *Physiologie Pathologique.* Paris, 1845, vol. 1.
HENLE, da ROVIDA.
SIMON. Müller's Arch., 18, 43.
LEHMANN. *Handb. d. physiol. Chemie.* 1850.
FRERICHS, da RONCATI. *Considerazioni sulle urine.* Napoli, 1867.
JOHNSON, da ROVIDA.
MAYER. Virchow's Arch., v. 3.
HOEFLE, da ROVIDA.
BENNET, da ROVIDA.
AXEL KEY da BARTELS e da ROVIDA.
OEDMANNSON, ID. ID.
BAYER. Arch. d. Heilk., 1868.
ROVIDA. Rivista clinica, 1873.
ID. Archiv. Scienze mediche, 76-77.
MURRI. *Scritti medici,* Tomo 2º.
OERTEL da ZIMMSEN.
KLEBS da ROVIDA.
BARTELS, da ZIMMSEN. *Malattie dei reni.*
SENATOR. Virchow's Arch., v, 60.
LANGHANS. *Ueber die Veründerungen der Glomeruli bei der Nephritis,* etc. Virchow's Arch., v. 76.
TÖRÖK u. POLLAK. Archiv für experimentelle Pathologie, 1889.
ERNST. *Ueber das Vorkommen von Fibrin in Nierencylinder.* Zeigler's Beitrage, Bd. XII, 1893.
BURMEISTER. Virchow's Arch., v. 187, 1894.
NOEL HALLÈ, BOUCHARD. *Pat. gén.,* v. 1º, 1903.
WASSERTAL. Berlin. Klin. Wochensch., 1909.
MYA in CANTANI e MARAGLIANO.
LUTHYE. Arch. f. Klin. Medic., v. 74.
WALLERSTEIN. Zeitschrift für Klin. Med., 1906.
AMATI. *Sulla genesi dei cilindri urinari,* 1906, Arch. di anat. patolog. e scienze affini, III.
BANTI. *Endocarditi e nefriti.* Firenze.
COPLIN. *Reazioni dei cilindri.* Rivista critica di Clinica Medica, 1902.
ACHARD, DEBOVE et CASTAIGNE. *Manuel des maladies du rein.* Paris. Masson.
FERRARINI. *Sulla patogenesi della albuminuria.* Morgagni, n. 11.
LUSTIG. *Patologia generale.*
JATTA. *Sui cilindri fibrinosi.* Il Policlinico, 1902.
LIONTI e BARTOLOTTI. *Sulla genesi dei cilindri ialini.* Autoriassunti e Rivista Italiana di Clin. Medica, 1906.
LORENZ, da ZOIA.

MONTI. *Nuove ricerche sulla istologia patologica del rene.* 1905, Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia.
PADOA. *Alcune ricerche sui cilindri urinari.* XIII Congresso di Medicina in Padova, 1903.
ID. *Note sui cilindri urinari.* Rivista critica di clinica medica, 1904.
ID. *Cilindri urinari fibrinosi.* Rivista critica di clinica medica, 1905.
TRAMBUSTI. Cbl. Pathol. und path. Anat., 1899.
ZOIA. Autoriassunti. Vol. 5°, n. 11.
BAGLIONI. *Stoffwechseluntersuchungen an Uberlebenden Organen,* 1910. Urban u. Schwarzenberg.

II.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE, IN NAPOLI

Sul meccanismo della vasocostrizione adrenalinica.

Ricerche sperimentali del dottor GINO CARDONE.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 11*).

Escluso così che la vasocostrizione possa essere di origine centrale, non rimane che ammettere come causa dello aumento della pressione arteriosa o una azione prevalentemente cardiocinetica, o la vasocostrizione periferica, o entrambi questi fattori. Alcuni sperimentatori ammettono, sia pure solo implicitamente, che la vasocostrizione vasale, provocata dalla adrenalina, sia sufficiente a spiegare l'enorme aumento della pressione arteriosa, indipendentemente da una azione cardiaca diretta dal farmaco,

E veramente la vasocostrizione è di tale intensità da poter dar luogo da sè sola a un notevolissimo aumento di pressione. Tuttavia dati sperimentali precisi dimostrano in modo non dubbio che all'innalzamento della pressione arteriosa, oltre alla vasocostrizione periferica, concorre anche un primitivo aumento dell'azione cardiaca. Le esperienze sul cuore isolato, sia di animali inferiori che di mammiferi, dànno di ciò una diretta dimostrazione.

Il Gioffredi, sperimentando con l'apparecchio Williams sul cuore isolato dal corpo, osservò per dosi non tossiche di adrenalina assieme ad una diminuzione della frequenza dei battiti un rinforzo della sistole ed una maggiore ampiezza della diastole e quindi una validità maggiore del polso. Tutto ciò venne da lui dimostrato largamente con tracciati grafici molto netti e precisi.

Salvioli (21), poi, studiando il modo di agire dell'estratto surrenale sul cuore del gatto e del coniglio (isolato col metodo di Langendorff), potè rilevare un rinforzo della sistole già notevolissimo a dosi minime ed anche più cospicuo a dosi alte purchè non tossiche. In queste condizioni, secondo il Salvioli, il ritmo cardiaco non è mai rallentato; esso nel maggior numero dei casi rimane invariato e qualche volta anzi si accelera, sicchè egli da questo mancato rallentamento nel cuore isolato trae l'illazione che la diminuzione di frequenza del polso che si osserva nell'animale sano dipende dall'influenza che

il farmaco esercita sui centri del vago. Prolungando l'azione del farmaco sul cuore isolato si determina un crescente indebolimento dell'attività cardiaca, ed infine l'arresto in diastole. Anche Plumier (22), nel cuore isolato di coniglio e di cane, rilevò per azione dell'adrenalina un rinforzo delle contrazioni cardiache per lo più con acceleramento del polso. Ed infine Herlitzka (23), in alcuni suoi recentissimi esperimenti sulla riviviscenza, osservò che in un cuore di coniglio, arrestatosi dopo 4 ore di attività dopo la sua estirpazione, con l'aggiunta di poche gocce di soluzione di adrenalina al liquido circolante, si riesce a ripristinare le contrazioni, e che dopo qualche tempo queste si rendono più energiche e meno frequenti del normale. Si vede quindi che se l'importanza dell'azione cardiaca diretta dell'adrenalina sulla produzione della ipertensione può considerarsi come evidentemente dimostrata, non scevra di incertezze è invece tuttora l'influenza che la sostanza esercita sulla frequenza del ritmo cardiaco. Infatti, per quanto concerne le osservazioni sul cuore isolato, dalle osservazioni di Oliver e Schäfer, di Hebdom (24), di Allen Clerghorn (25), che rilevarono, per opera dell'estratto, aumento della frequenza del cuore, si passa a quelle di Salvioli, che non osservò modificazione alcuna del ritmo, per finire a quelle di Gioffredi e Herlitzka, che lo trovarono sempre rallentato. Sull'animale integro invece il rallentamento, almeno nel primo periodo, è ammesso dalla maggior parte degli sperimentatori. Tra questi, varî ritengono però che il rallentamento stesso non sia effetto dell'azione diretta del farmaco, ma dipenda da una eccitazione dei centri del vago provocata dall'aumento della pressione sanguigna. Il Gioffredi infatti dimostrò che dopo il taglio dei vaghi tale rallentamento non sia più. Il Biedl ed il Reiner (26) trovarono che l'iniezione dell'adrenalina sul moncone periferico della carotide determina immediatamente la rarefazione del polso. Tali ricerche furono in seguito confermate anche dal Whau (27), dal Nenjean e dal Mathieu (28).

* * *

L'energica azione ischemizzante dell'adrenalina è un fatto di nozione comune. Il Gottlieb, il Salvioli, il Gioffredi lo hanno dimostrato, come più sopra abbiamo visto, esaurientemente, mercè le circolazioni artificiali degli organi isolati. Ma la vasocostrizione periferica è da attribuire all'azione che l'adrenalina esercita sulle fibro-cellule muscolari vasali, ovvero all'influenza che essa esplica sugli elementi nervosi delle pareti vasali stesse?

Per vero, un analogo problema è stato posto anche in riguardo all'azione della adrenalina su altri organi e particolarmente sul cuore: cosicchè per formularlo, da un punto di vista più generale, si potrebbe formulare nei seguenti termini: *L'adrenalina per la sua azione sugli organi periferici* è un veleno muscolare o nervoso?

È superfluo rammentare come il quesito dell'origine muscolare o nervosa di molti fenomeni funzionali sia tuttora uno dei più dibattuti od oscuri in fisiologia. Non deve quindi stupire se altrettanta oscurità ed incertezza regni sul meccanismo farmacologico intimo di una sostanza dotata d'azione tanto complessa quale è l'adrenalina.

Oliver e Schäfer, già lo accennammo, avevano ritenuto che l'estratto surrenale agisce sulle fibre muscolari liscie delle pareti vasali. Il Bornttau (29) partendo da proprie ricerche intorno all'azione muscolare dello estratto surrenale discute a fondo il problema, ma finisce col lasciarlo insoluto. Egli afferma che la muscolatura dell'intestino, sotto l'influenza dello estratto surrenale, contrariamente a quanto è accertato per la muscolatura dei vasi sanguigni si rilasci : onde volendo egli ammettere che organi simili, come appunto le fibre muscolari vasali e quello dell' intestino reagiscono al farmaco in modo opposto, il Bornttau attribuisce il rilasciamento dell'intestino ad una azione eccitante delle terminazioni nervose inibitrici. Lo stesso autore però, d'altro lato, studiando l'azione dello estratto surrenale sui muscoli striati, rilevò fenomeni analoghi a quelli propri della fatica iniziale, i quali (egli dice) non sarebbero evidentemente riferibili ad una azione sulle terminazioni nervose, ma ad azione muscolare diretta. Anche per il cuore e per la muscolatura dell'occhio il Bornttau dissente, se sia muscolo od il sistema nervoso motore direttamente influenzato dallo estratto surrenale, senza giungere ad alcuna conclusione definitiva. Ma i risultati di questi autori sono stati in seguito contradetti dal Salvioli (30), il quale con numerose circolazioni artificiali in anse intestinali isolate ed in arti di animali vivi o da poco uccisi credette di poter dimostrare che l'estratto surrenale determina manifesta e marcatissima contrazione sia della muscolatura dell'intestino, sia delle fibre-cellule muscolari dei vasi. La contrazione di queste ultime, in cui risiede per il Salvioli la causa delle costrizioni dei vasi, non è lieve nè di breve momento ; anzi può assumere il carattere di un vero tetano, il quale dura per tutto il tempo in cui agisce la sostanza. E che l'estratto surrenale od almeno uno estratto della porzione midollare delle capsule (paragangline di Vassale) eserciti azione stimolatrice sulla muscolatura intestinale è pure ritenuto dal Vassale (31) e sembrerebbe clinicamente dimostrato dalle numerose ricerche dopo le prime di Baccarini e Plessi che furono istituite con la paraganglina in ammalati affetti da atonia gastrica ed intestinale nei quali almeno in una certa serie di casi il farmaco sarebbe riuscito a ristabilire le normali condizioni di vitalità. Si deve tuttavia ricordare che il Bottazzi (32) sperimentando con l'adrenalina sullo apparecchio muscolare esofageo del *bufo vulgare* osservò un effetto opposto a quello ormai assodato per le pareti vasali, cioè per le depressioni del tono con o senza sviluppo di contrazioni ritmiche automatiche. Al che Bottazzi pel fatto che nelle pareti dell'esofago contrariamente a quelle dei vasi sono nu-

merose le cellule nervose gangliari ed i plessi nervosi, pende a dare una spiegazione analoga a quella invocata dal Bornttau che cioè l'adrenalina agisca eccitando l'innervazione inibitoria, e crede di dover confermare per analogia le osservazioni del Bornttau per il fatto che nelle sue esperienze il metodo grafico della sospensione ha nettamente dimostrato che l'arresto temporaneo delle contrazioni ritmiche è sempre accompagnato da cospicua espansione del preparato muscolare.

Anche Doyon (33) prima ancora di Bottazzi in seguito ad iniezioni endovenose di adrenalina, da un lato rilevava rilasciamento della vescica e dall'altro contrazione dei muscoli branchiali della cistifellea, del coledoco, dell'esofago, del tenue, e quanto allo stomaco talvolta contrazione tale, altra rilasciamento. Egli quindi propendeva a credere per tali effetti opposti e contemporanei di contrazione e rilasciamento nei varî organi a fibre lisce, che l'adrenalina non agisca sulla fibra muscolare, ma sulla innervazione inibitoria degli organi stessi.

Dall'altra parte anche prima di Langley (34) studiando l'azione di uno estratto surrenale sopra varî organi a fibre muscolari liscie era giunto alla conclusione che gli effetti spiegati dallo estratto surrenale sugli organi da fibre liscie sono identici a quelli dell'eccitazione dei corrispondenti rami simpatici. Il Gioffredi nei lavori sopra citati ha studiato l'azione dell'adrenalina sulle fibre striate, della vita animale e su quella cardiaca. Con tracciati grafici ha dimostrato che l'adrenalina eccita in primo tempo leggermente e poi paralizza la fibra muscolare striata della vita animale. Volendo poi ricercare come essa agisca direttamente sulla fibra muscolare del cuore, si è servito della circolazione artificiale del solo ventricolo del cuore di rospo separato dal resto dell'organo con una legatura all'unione del quarto superiore con i tre quarti inferiori. In questo modo operando sulla parete del ventricolo sottoposto alla circolazione artificiale non si trovano gangli nervosi dimostrabili ; epperò se si notavano modificazioni apprezzabili per azione dell'adrenalina queste dovevano essere interpretate con la influenza diretta dell'alcaloide sulla fibra muscolare del cuore.

Sempre col metodo grafico rilevava il tracciato che si aveva determinando la contrazione ventricolare, mercè la corrente elettrica, quando circolava sangue normale, e poi consecutivamente i tracciati che si avevano mercè lo stesso stimolo elettrico quando circolava sangue contenente l'adrenalina. I risultati furono molto dimostrativi, giacchè quando il ventricolo era sotto l'influenza dell'adrenalina, le contrazioni provocate dallo stimolo elettrico erano molto più forti e più ampie. Con le dosi molto alte, il ventricolo perdeva ogni contrattività anche a stimoli più forti. Da ciò Gioffredi concludeva avere l'andrenalina una azione eccitante diretta sulla fibra muscolare cardiaca a piccole dosi e paralizzante a dosi molto elevate.

E passando allo studio della sede elettiva di azione dell'adrenalina, per quanto riguarda le arterie periferiche, se cioè essa agiva sui gangli delle pareti vasali, o direttamente sulle fibre muscolari delle arteriole, Gioffredi pensò di risolvere questo problema servendosi dei farmaci vasodilatatori, che esplicano una influenza elettiva sul sistema nervoso vasomotore, e precisamente l'idrato di cloralio, il curaro ed il nitrito di amile. Orbene, anche amministrando questi farmaci a dosi elevatissime, non potette mai notare che la vasocostrizione adrenalinica non si determinasse più o diminuisse di intensità. Ora è generalmente ammesso che il nitrito di amile provoca la vasodilatazione per azione non centrale ma periferica e propriamente sui gangli intrinseci delle arterie. Difatti il Dugau osservò iperemia della glandola sottomascellare per azione del nitrito di amile, tanto dal lato ove erasi sezionata la corda del timpano, quanto dal lato sano. L. Brunton ed il Wood rilevarono l'abbassamento della pressione arteriosa per nitrito di amile anche dopo il taglio del midollo cervicale. Di tal che se l'adrenalina agisce negli animali ai quali si era amministrato il nitrito di amile, è necessario ammettere che essa ecciti direttamente la fibra liscia dei vasi, essendo che i gangli vasomotori erano paralizzati.

In seguito Brodie e Dixon (35) e Plumier (36) seguirono la stessa via del Gioffredi, e per ottenere la paralisi del sistema vasomotore periferico ricorsero alla cocaina, al curaro ed all'apocodeina e mentre ottennero che la cocaina non ostacolava gli effetti dell'adrenalina, per il curaro rilevarono che col suo uso la ipertensione adrenalinica si mostrava meno accentuata, ed infine dimostrarono che l'apocodeina, di cui il Dixon (37) aveva cercato di mettere in luce l'azione paralizzante su di alcune terminazioni nervose ed in particolare su quelle dei nervi vasocostrittori, impedisce completamente l'azione ipertensiva dell'adrenalina. Di tal che essi conclusero che l'adrenalina provoca la vasocostrizione per eccitazione delle terminazioni nervose vasomotrici.

Il Pari (38) in un recente lavoro ritiene che con circolazioni artificiali in animali morti da parecchie ore tutti gli effetti esercitati dai farmaci sui vasi sanguigni debbono riferirsi con probabilità ai muscoli lisci, o tutto al più alle terminazioni nervose in essi, non a gangli intrinseci delle pareti vasali ; ed avendo anche in tali condizioni osservato per opera dell'adrenalina la costrizione vasale, già rilevata da Salvioli, da Gioffredi, dal Läwen, si crede autorizzato ad escludere che il fenomeno si debba attribuire ad una azione sui gangli nervosi periferici. Disgraziatamente la premessa e quindi la conclusione del Pari non sono molto giustificate. Infatti sembra poco agevole stabilire fino a quanto tempo dopo la morte permanga l'attività dei gangli nervosi periferici, e se e di quanto questi precedano sulla perdita di ogni reattività le terminazioni nervose. Più semplice e forse più verosimile sarebbe il supporre che gli elementi nervosi in genere perdano ogni attività funzionale prima del tessuto muscolare. Il Pari stesso mise in luce un fatto nuovo e molto inte-

ressante: che cioè, analogamente a quanto avevano osservato Stefani e Voisin per la stricnina, anche l'adrenalina in soluzioni diluitissime esercita azione vasodilatatrice per una influenza locale espansoria sulle fibre liscie, ammettendo così la doppia attività delle fibre muscolari, tanto sulla contrazione che sullo allungamento. A compiere lo studio sull'influenza che gli estratti surrenali spiegano sul circolo devo ancora accennare all'azione diversa attribuita alle due parti di cui è costituita la glandola.

Già Oliver e Schäfer avevano rilevato che solo dalla porzione midollare della glandola si poteva estrarre un principio ipertensivo, mentre la porzione corticale fornisce estratti privi di qualsiasi azione sulla pressione arteriosa.

Battelli (39) invece di servirsi come il Takamine dell'intera glandola per l'estrazione dell'adrenalina, riuscì ad ottenere dalla sola midollare un principio ipertensivo che egli ritiene dotato di maggiore attività.

Successivamente Vassale e Zanfrognini (40) confermarono in proposito la primitiva osservazione di Oliver e Schäfer e lo stesso Vassale preparò appunto dalla sola sostanza midollare la paraganglina.

Pellegrino (41) da parte sua riconfermava poco dopo l'inattività dello estratto della sostanza corticale. Queste conclusioni vengono in seguito contrastate dalle ricerche di Salvioli e Rezzolini (42) i quali ritengono che anche l'estratto corticale ha azione vasocostrittrice in un grado minore: essi affermano che questo rallenta le sistoli cardiache mentre l'estratto midollare le accelera, e quindi credono essere autorizzati ad ammettere che l'estratto corticale agisca eccitando e quello midollare paralizzando gli apparecchi di arresto del cuore senza escludere poi nel secondo una azione stimolante degli apparecchi acceleratori.

Finalmente ricerche più recenti di Abelous, Soulié e Tonjan (43) tenterebbero a stabilire su nuove basi la quistione della diversa attività delle due porzioni glandolari: essi infatti ritengono che l'adrenalina, pur trovandosi accumulata nella midollare venga però elaborata dalla corticale. Tale nuovissima concezione non ha però ottenuto conferme atte a farla uscire dal campo delle ipotesi.

Il Patta (44) si è occupato in un lungo lavoro a ricercare se l'adrenalina nella sua azione vasocostrittiva periferica sia un veleno nervoso o un veleno muscolare. Egli, seguendo le orme di Gioffredi, si servì anche dell'analisi farmacologica, adoperando cioè farmaci noti nel loro meccanismo d'azione e studiandone il loro antagonismo con l'adrenalina nelle circolazioni artificiali degli organi staccati. Con l'uso di curaro, cloroformio ed apocodeina nelle circolazioni artificiali dei reni o degli arti posteriori non ottenne mai che fosse menomamente impedita la vasocostrizione adrenalinica. Solamente con il cloralio a dosi spinte ottenne che la vasocostrizione da adrenalina venisse impedita. Volle anche vedere dopo quante ore dalla morte i vasi risentivano rispetti-

vamente l'azione vasocostrittrice dell'adrenalina e l'azione vasodilatatrice del cloralio e vide che dopo 36 ore mentre il cloralio non dimostrava più nessuna azione sul calibro dei vasi, l'adrenalina si mostrava attivissima.

Ed allora il Patta concluse che l'adrenalina provoca la vocostrizione eccitando sia il sistema vasomotore periferico, sia le fibre liscie dei vasi, giacchè la maggior parte dei farmacologi ritiene che l'idrato di cloralio non paralizza le fibre lisce dei vasi ma che limita la sua azione al sistema nervoso vasomotore centrale e periferico.

***

Per consiglio del prof. Gioffredi ho pensato di portare un moderato contributo sperimentale su questo importante quesito farmacologico. Ho incominciato con ripetere le esperienze del Patta facendo le circolazioni artificiali col rene di cane e vedendo come si comportava il calibro dei vasi quando facevo circolare sangue defibrinato contenente adrenalina e curaro, adrenalina ed apocodeina ed infine quando univo al sangue defibrinato l'adrenalina col curaro e con la apocodeina. Per praticare la circolazione artificiale del rene, mi servivo di un grosso cane che fissavo sul tavolo di Bernard, preparavo la carotide ed estraevo una enorme quantità di sangue che veniva accuratamente defibrinato e dopo veniva allungato a parti eguali con soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Questo sangue veniva diviso in diverse porzioni ad una delle quali non si aggiungeva nessun farmaco, mentre ad ognuna delle altre si aggiungeva *l'indicatore farmacologico* il cui antagonismo si voleva provare con la adrenalina.

Si apriva poi rapidamente l'addome, si raggiungeva il rene sinistro che si liberava dalla sua capsula, si preparava l'arteria e la vena renali e si legavano rispettivamente con un filo di seta, quanto più presso all'aorta ed alla cava posteriore.

Per la circolazione artificiale mi sono servito dell'apparecchio di A. Mosso seguendo tutte le norme da questi indicate e che mi dispenso dal riportare. Facevo prima passare il sangue normale e misuravo per parecchie volte la quantità che ne fluiva dalla vena renale nel tempo di due minuti primi. Facevo poi circolare il sangue medicato con adrenalina e poi quello con curaro, e poi quello con curaro ed adrenalina e così di seguito come viene dimostrato sulle particolarità delle esperienze che riporto.

Esperimento I. — Cane bastardo del peso di kg. 11.500. Circolazione artificiale del rene con sangue defibrinato.

Ore	Pressione del sangue circolante	Sangue di deflusso ogni 2 minuti primi				
		Normale — cc.	Con adrenalina all' 1 ‰oo — cc.	Con curaro all'1 ‰ — cc.	Con adrenalina e curaro — cc.	Con adrenalina all'1 ‰oo e curaro all'1 ‰ — cc.
12.10 . . .	130 mm. di kg.	22	..	..	..	..
12.12 . . .	..	21	..	..	..	..
12.14 . . .	..	23	..	..	..	..
12.20 . . .	130 mm. di kg.	..	10	..	..	..
12.22 . . .	..	..	8	..	..	..
12.24 . . .	..	..	4	..	..	..
12.30 . . .	130 mm. di kg.	..	..	18	..	..
12.32 . . .	..	..	..	22	..	..
12.34 . . .	..	..	..	28	..	..
12.45 . . .	130 mm. di kg.	..	..	..	15	..
12.47 . . .	..	..	..	..	7	..
12.49 . . .	..	..	..	..	6	..
1.4 . . .	130 mm. di kg.	..	..	..	..	13
1.6 . . .	..	..	..	..	..	15
1.8 . . .	..	..	..	..	..	22

Risulta da questo esperimento che mentre le piccole dosi di curaro, cioè quelle all'1 ‰ non impediscono l'azione vasocostrittrice dell'adrenalina, le dosi molto elevate la ostacolano del tutto. Per l'apocodeina ho proceduto ad esperimenti analoghi.

ESPERIMENTO II. — Cane bastardo del peso di kg. 14.200. Circolazione artificiale del rene con sangue defibrinato.

Adrenalina ed apocodeina.

Ore	Pressione del sangue circolante	Sangue di deflusso ogni 2 minnti primi					
		Normale — cc.	Con adrenalina all' 1 ‰oo — cc.	Con apocodeina all'1 ‰ — cc.	Con adrenalina ed apocodeina — cc.	Con adrenalina all'1 ‰ooo e apocodeina all'1 ‰ — cc.	Con adrenalina e apocodeina all'1 ‰ e curaro all'1 ‰ — cc.
1.30	120 mm. di kg.	30	..	..	..	..	..
1.32	Id.	32	..	..	..	..	..
1.34	Id.	32	..	..	..	..	..
1.40	Id.	..	8	..	..	..	..
1.42	Id.	..	7	..	..	..	..
1.44	Id.	..	6	..	..	..	..
1.55	Id.	..	..	28	..	..	..
1.57	Id.	..	..	34	..	..	..
1.59	Id.	..	..	32	..	..	..
2.10	Id.	..	..	..	10	..	..
2.12	Id.	..	..	..	12	..	..
2.14	Id.	..	..	..	8	..	..
2.24	Id.	..	..	..	..	24	..
2.26	Id.	..	..	..	..	30	..
2.28	Id.	..	..	..	..	30	..
2.40	Id.	..	..	..	..	..	14
2.42	Id.	..	..	..	..	..	16
2.44	Id.	..	..	..	..	..	16

Questo esperimento è molto dimostrativo. Con le dosi medie di apocodeina corrispondenti a quelle che secondo Dixon paralizzano il sistema vasomotore periferico non si impedisce la vasocostrizione adrenalinica, che viene invece impedita con le dosi molto alte di apocodeina (1 ‰). Ed è anche molto importante rilevare che adoperando dosi medie di apocodeina e di curaro (1 %), dosi sufficienti a provocare una vasodilatazione accentuata per paralisi periferica del sistema vasomotore (terminazioni nervose e gangli), non viene affatto impedita la vasocostrizione adrenalinica. Sono passato a ricercare quale influenza esplica l'idrato di cloralio sulla vasocostrizione adrenalinica nella circolazione artificiale del rene staccato dal corpo del cane.

Esperimento III. — Cane del peso di kg. 15.800.
Circolazione artificiale del rene sinistro.

Adrenalina e idrato di cloralio.

Ore	Pressione del sangue circolante	Sangue di deflusso ogni 2 minuti primi				
		Normale — cc.	Con idrato cloralio all'1 ‰ — cc.	Con adrenalina all'1 ‱ — cc.	Con cloralio all'1 ‰ ed adrenalina all'1 ‱ — cc.	Con cloralio all'1 % ed adrenalina all'1 ‱ — cc.
2.30	140 mm. di kg.	42	..	..	..	..
2.32	Id.	43	..	..	..	..
2.34	Id.	42 ½	..	..	..	..
2.42	Id.	..	58	..	..	..
2.44	Id.	..	59	..	..	..
2.46	Id.	..	59	..	..	..
2.55	Id.	..	..	10	..	..
2.57	Id.	..	..	8	..	..
2.59	Id.	..	..	9	..	..
3.10	Id.	36	..	..	..	..
3.12	Id.	38	..	..	..	..
3.14	Id.	38	..	..	..	..
3.22	Id.	..	..	..	12	..
3.24	Id.	..	..	..	14	..
3.26	Id.	..	..	..	13	..
3.41	Id.	..	..	..	..	33
3.43	Id.	..	..	..	..	32
3.45	Id.	..	..	..	..	29

Questo esperimento ha dato dei risultati importantissimi e perfettamente analoghi a quelli ottenuti con l'apocodeina e col curaro. Le dosi medie di idrato di cloralio capaci però di dare sugli animali vivi e negli organi staccati una accentuatissima vasodilatazione non impediscono la vasocostrizione adrenalinica, mentre le altissime dosi, quali quelle dell'1 %, impediscono completamente qualunque vasocostrizione. Tale fatto, come vedremo, è della più grande importanza. Analogo risultato si ottiene se invece del cloralio idrato come farmaco vasodilatatore si ricorre al nitrito di amile. Già il Gioffredi aveva dimostrato in vivo che il nitrito di amile non impedisce la ipertensione adrenalinica ed in ciò era stato confermato successivamente da tutti gli autori. Ecco i risultati ottenuti.

ESPERIMENTO IV. — Cane bastardo del peso di kg. 9.600.

Circolazione artificiale del rene sinistro con sangue defibrinato. Pressione del sangue circolante 135 mm. di kg.

Adrenalina e nitrito di amile.

Ore	Sangue deflusso ogni 2 minuti primi				
	Normale — cc.	Con nitrito di amile all'1 ‰ — cc.	Con adrenalina all'1 ‱ — cc.	Con nitrito di amile all'1 ‰ ed adrenalina all'1 ‱ — cc.	Con nitrito di amile all'1 % ed adrenalina all'1 ‱ — cc.
13.10.	31	..	..	..	..
13.12.	20	..	..	..	..
13.14.	20	..	..	..	..
13.20.	..	26	..	..	..
13.22.	..	28	..	..	..
13.24.	..	28	..	..	..
13.32.	..	..	11	..	..
13.34.	..	..	10	..	..
13.36.	..	..	10	..	..
13.44.	24	..	..	..	..
13.46.	25	..	..	..	..
13.48.	25	..	..	..	..
14	..	..	..	8	..
14.2	..	..	..	9	..
14.4	..	..	..	9	..
14.12.	..	..	..	..	20
14.14.	..	..	..	..	22
14.16.	..	..	..	..	24

Come facilmente si rileva dallo esperimento surriferito, il nitrito di amile si comporta perfettamente come gli altri farmaci vasodilatatori, cioè le piccole dosi capaci di provocare una notevole vasodilatazione non ostacolano la vasocostrizione adrenalinica, mentre le grandi dosi la impediscono completamente. Infine ho voluto ricercare come si comportavano tutti i farmaci vasodilatatori di fronte all'adrenalina e perciò ho fatto altri due esperimenti dei quali per brevità riporto solo il seguente:

Esperimento V. — Cagna bastarda del peso di kg. 13.400.

Circolazione artificiale del rene sinistro con sangue defibrinato e diluito a parti uguali con soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Pressione del sangue circolante 140 mm. di kg.

Antagonismo tra adrenalina e miscela di curaro, cloralio, apocodeina e nitrito di amile.

Ore	Sangue deflusso ogni 2 minuti primi		
	Normale — cc.	Con 1 ‰ di curaro, cloralio, apocodeina, nitrito di amile e 1 %ooo di adrenalina — cc.	Con 1 ‰ di curaro, cloralio, apocodeina, nitrito di amile e 1 %ooo di adrenalina — cc.
14.20	32	..	..
14.22	33	..	..
14.24	32	..	..
14.32	..	10	..
14.34	..	9	..
14.36	..	11	..
14.45	28	..	..
14.47	28	..	..
14.49	29	..	..
14.54	..	..	29
14.56	..	..	30
14.58	..	..	32
15.10	..	18	..
15.12	..	14	..
15.14	..	16	..

Come risulta da questo esperimento, facendo circolare per il rene sangue contenente 1 $^0/_{0000}$ di adrenalina, insieme a 1 $^0/_{00}$ di ognuno dei farmaci vasodilatatori (curaro, cloroformio, apocodeina, nitrito di amile), si ha la vasocostrizione ma essa non si produce se questi farmaci si elevano alla proporzione dell'1 $^0/_0$. A me pare che questi risultati sperimentali, sempre costanti ed uniformi, siano della più alta importanza, e sono sufficienti a derimere una buona volta la quistione, se l'adrenalina nella sua azione vasocostrittrice è un farmaco nervino o muscolare.

Difatti, considerando bene i risultati ottenuti, si vede chiaramente che tanto il curaro quanto il cloralio, il nitrito di amile e l'apocodeina, alla dose dell'1 $^0/_{00}$ sono capaci di determinare una vasodilatazione, ma questa è vinta dalla adrenalina.

Invece se arriva alle dosi dell'1 $^0/_0$ la dilatazione vasale provocata non è più vinta dall'adrenalina.

Ora tutte le nozioni più sicure che si hanno oramai universalmente sulla sede di azione di tali farmaci sono concordi nel ritenere che essi agiscono elettivamente sugli elementi nervosi periferici. E ciò sarebbe sufficiente a dimostrare che l'adrenalina agisce elettivamente sulle fibrocellule dei vasi. Ma se anche tale modo di intendere il meccanismo dell'azione vasodilatatrice di queste sostanze farmaco-dinamiche (curaro, cloralio, apocodeina, nitrito di amile) non fosse sicuro, basterebbe il semplice fatto da me chiaramente rilevato e costantemente ottenuto, cioè che mentre la vaso-dilatazione provocata dalle piccole e medie dosi è vinta dalla adrenalina, la vaso-dilatazione determinata dalle dosi altissime non è vinta da questa per potere ammettere con certezza che l'adrenalina è un agente muscolare.

Infatti non potrebbe in altro modo spiegarsi il fenomeno. Quando per opera del curaro, del cloralio, della apocodeina e del nitrito di amile si determina una dilatazione vasale del rene in circolazione artificiale, si può pensare o a paralisi del sistema vasomotore periferico, o a paralisi delle fibro-cellule muscolari. Ma se tale dilatazione scompare con un farmaco vasocostrittore, vuol dire che le fibre mascolari non sono paralizzate, perchè è legge generale di farmacologia, che quando un elemento anatomico ha perduto la sua funzionalità, più non reagisce agli stimoli farmaco-dinamici. Così se l'adrenalina in simili condizioni riesce attiva, è necessario ammettere che eccita le fibre muscolari dei vasi.

Ma è necessario spiegare perchè quando si aumentano le dosi dei farmaci vasodilatatori prescelti (curaro, cloralio, apocodeina, nitrito di amile) l'adrenalina non riesce più attiva. Le azioni elettive dei farmaci si ottengono solo con le piccole dosi, invece adoperando dosi molto elevate, le azioni farmacodinamiche si diffondono sempre più in un sistema organico. Così per esempio mentre le minime dosi di curaro esplicano l'azione paralizzante sulle placche motrici terminali dei nervi motori, le dosi molto elevate paralizzano pure la fibra muscolare, i tronchi nervosi e forse anche il sistema nervoso centrale. Ugualmente succede per il cloralio ed il cloroformio sulla loro azione nervina, per l'atropina e la pilocarpina sull'azione secretiva, e così deve intendersi anche il fatto che le alte dosi dei farmaci vasodilatatori adoperati finiscono col paralizzare anche la fibra muscolare delle pareti vasali.

E solo in questa maniera può intendersi il fatto che le alte dosi di queste sostanze farmaco-dinamiche non sono vinte sulla loro azione dalla adrenalina, essendochè le fibre muscolari dove essa agisce hanno perduta la loro eccitabilità.

Si può quindi concludere con sicurezza che l'adrenalina sulla sua azione vosocostrittrice è esclusivamente un agente muscolare.

BIBLIOGRAFIA.

1. Oliver and Schafer. *The Physiological Effects of extracts of the suprarenal capsules.* Journal of Physiol., 1895, pag. 230.
2. Cybulski. *Ueber die Function der Nebenniere.* Wiener med. Wochenschrift, 1896, pag. 215.
3. Szymonowicz. *Die Function der Nebenniere.* Archiv für die gesamte Physiologie, 1896, pag. 97.
4. Bield. *Action de l'extrait des caps. surr. sur la pression sanguigne.* Semaine médicale, 1896, pag. 87.
5. Langlois. *Sur les fonctions des capsules surrenales.* Thèse de Paris, 1897.
6. Guinard et Martin. *Action de l'extrait capsulaire de l'homme sain.* Comptes-Rendus de la Soc. de Biologie, mai 1897.
7. Nenjean. *Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline.* Arch. internat. de Pharmacodynamie, 1904, fasc. I.
8. Gioffredi. *Sull'azione biologica dell'adrenalina.* Atti della R. Accademia medica di Napoli, 1904, n. 1.
9. Gioffredi. *La distruzione dell'adrenalina sull'organismo.* Atti della R. Accademia medica di Napoli, 1907.
10. Gottlieb. *Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutbruck.* Arch. für exper. Pathol. und Pharmacologie, 1897, n. 1 e 2.
11. Gottlieb. *Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf Herz und Gefässe.* Arch. für exper. Pathol. und Pharmacologie, 1899, n. 3-4.
12. Velich. *Ueber die Einewirkung des Nebennierenextractes auf den Blutkreislauf.* Wien med. Wochens., 1898, n. 28.
13. Badano. *Azione del succo di capsule surrenali sul sistema cardio-vascolare.* Clinica medica italiana, 1898.
14. Cyon. *Ueber die physiologische Bestimmung der Wirksamensubstanz der Nebennieren.* Pflugher's Archiv, vol. 72.
15. Gourfein. *Recherches sur une substance toxique extraite des capsules surrenales,* 1895.
16. Gerhardt. *Ueber die Wirkungsweise der Blutdruchsteigerndem Substanze des Nebennieren.* Arch. für exper. Path. und Pharm., 1900, vol. 44.
17. Tenyvessy. Vedi Ferrannini. *Manuale di Organoterapia.*
18. Radsiejewskai. *Ueber den augenblichen Stand unserer Kenntnisse von den Nebennieren und ihren Functionen.* Berl. klin. Woch., 1898, pag. 572.
19. Langley. *Observations on the Physiological Action of extracts of the suprarenal Bodies.* Journal of Physiology, 1902, vol. 27.
20. Salvioli. *Azione dell'estratto di capsule surrenali sul cuore.* Atti del Congresso di Patologia, 1904.
21. Salvioli. *Quelques recherches sur le mode d'agir des extraits acqueux des caps. surr.* Archiv. ital. de Biologie, 1902, vol. XXXVII.
22. Plumier. *Action de l'adrénaline sur la circulation cardio-pulmonaire.* Journal de Physiologie, 1904, n. 4.
23. Herlitzka. *Sopra alcune esperienze sulla riviviscenza.* Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1905, vol. XI, n. 3.
24. Herbdom. *Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Saugetierherz.* Archiv für Physiol., 1898 (Citato da Lepine).
25. Allen Clerghorn. *The action of animal extract on the mammarian hert muscle.* Americ. Journal of Physiol., 1899, II, n. 3.
26. Biedle u. Preiner. *Studien über Hirncirculation.* Archiv für die gesamte Physiol., vol. 78, 1907.
27. Khan. *Beobacht. über die Wirkung des Nebennierenextractes.* Archiv für Anat. und Physiol., 1903, pag. 522.
28. Mathieu. *Action de l'adrénaline sur le coeur.* Journal de Physiol., 1904, pag. 435.
29. Bornttau. *Erfahrungen über die Nebennieren.* Archiv für des gesam. Physiol., 1899 vol. 78.

30. SALVIOLI. *Du mode d'agir de l'extrait de c. s. sur le tissu musculaire lisse.* Archiv. ital. de Biologie, vol. XXXVII, 1902, pag. 386.
31. VASSALE. *Sul trattamento delle gastrectasie anatomiche con l'estratto delle sostanze midollari delle capsule surrenali.* Bollettino Società medica di Modena, 1903.
32. BOTTAZZI e TORRETTA. *Azione dell'adrenalina sulla musculatura longitudinale dello esofago di « Bufo vulgaris ».* Archivio di Fisiologia, vol. I, 1904, fasc. III.
33. DOYON. *Action de l'adrénaline sur les différents territoires ou organes contractiles.* C.-R. Soc. Biologie, décembre 1902.
34. LANGLEY. *Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies.* Journal of Physiol, 1902, vol. 27.
35. BRODIE and DIXON. *Contributions to the physiology of the lunge.* Journal of Physiology, 1904, vol. XXX.
36. PLUMIER. (Vedi n. 22).
37. DIXON. *The paralisis of nerve cells and nerve endings with special preference to the alkaloid Apocodeine.* Journal of Physiology, 1904, vol. XXX, pag. 37.
38. PAPI. *Azioni locali dell'adrenalina sulle pareti ed azioni delle minime dosi di adrenalina sulla pressione del sangue.* Archivio di Farmacologia e scienze affini, 1905, fasc. IV.
39. BATTELLI. *Réparation de la substance active des cap. surr.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, maggio 1902.
40. VASSALE e ZANFROGNINI. *Sugli effetti dello svuotamento della sostanza midollare della capsula surrenale.* Riforma Medica, 1902, n. 252.
41. PELLEGRINO. *Sugli estratti midollari e corticali delle capsule surrenali.* XIII Congresso di medicina interna, 1903.
42. SALVIOLI e REZZOLINI. *Sur le différent mode d'agir des extraits médullaires et corticaux des c. s.* Archiv. ital. de Biologie, 1902, XXXVIII.
43. ABELOUS, SOULIÉ, TONJAN. *Sur la formation de l'adrénaline dans les capsules surrénales.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, 1905, pag. 533.
44. PATTA. *Contributo critico e sperimentale allo studio dell'azione degli estratti di organi sulla funzione circolatoria.* Archivio di Farmacologia e scienze affini, 1907, vol. V-VI.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

A proposito d'un caso di linfoma maligno primitivo multiplo del digiuno

Contributo allo studio delle invaginazioni intestinali

per il dott. FRANCESCO FULCI, assistente (1).

Lo studio accurato delle varie associazioni patologiche, quando riesce a precisare gli stretti rapporti che intercedono tra la costituzione anatomica degli organi e la loro funzione, oltre ad avere valore puramente statistico, aumentando il numero delle osservazioni precedenti, acquista interesse scientifico ed utilità pratica grandi.

È perciò che ho creduto opportuno riferire un caso, occorso alla mia osservazione, il quale presenta particolarità anatomiche e cliniche, veramente interessanti:

M... Veneranda, di anni 26. Nulla dal lato ereditario e collaterale. Le mestruazioni, cominciate a 14 anni, proseguirono sempre regolari. Maritata a 20 anni, ebbe

(1) Questo lavoro verrà completato nel primo numero della prossima annata.

due gravidanze condotte a termine, senza notevoli disturbi. I figli sono viventi e sani; nessun aborto.

Circa sette anni fa soffrì di catarro gastro-intestinale, che durò circa un mese. Due anni fa ebbe malaria.

Recentemente gravida al 6° mese.

Da circa due mesi cominciò a soffrire dolori epigastrici, specialmente mezz'ora dopo i pasti, più forti dopo l'ingestione di cibi, più pesanti e seguìti quasi sempre da vomito, che li calmava.

Sembra che non abbia mai avuto ematemesi, nè melena.

Negli ultimi giorni ebbe stipsi ostinata, con scibale rotondeggianti ed eruttazioni acide.

All'ingresso all'Ospedale si palpavano dei noduli, di vario volume, da una nocciola ad una grossa noce avellana, in tutta la regione epigastrica, di consistenza duro-elastica, dolenti alla pressione. Il contenuto gastrico dava reazione positiva per l'acido lattico e negativa per il cloridrico. Durante la degenza ebbe sovente vomiti biliari, mai febbre. Morì in compendio.

Diagnosi clinica: Tumore maligno dello stomaco.

L'autopsia è da me eseguita dopo circa 25 ore dalla morte. All'esame esterno del cadavere non si notano alterazioni di speciale rilievo, all' infuori di una notevole prominenza dell'addome, dovuta in massima parte all'aumento di volume dell'utero.

Alla sezione, gli organi delle cavità cranica, rachidea e toracica non presentano modificazioni speciali. Però all'esame dei visceri addominali, oltre ai mutamenti di posizione di alcuni di essi, in rapporto con l'aumento di volume dell'utero, si nota anzitutto che lo stomaco è notevolmente dilatato ed ha pareti più spesse dell'ordinario : ispessimento dovuto ad un'ipertrofia, non grave, della sua tonaca muscolare, la quale va aumentando dal cardias al piloro. Anche il piloro ed il duodeno sono notevolmente dilatati. La papilla di Vater è pervia; pervî sono i dotti biliari extra ed intraepatici ed il Wirsungiano.

La cistifellea, il fegato ed il pancreas non mostrano lesioni, macroscopicamente riconoscibili.

Osservando però il digiuno si rileva come questo verso la sua porzione iniziale presenti in alcuni tratti la parete infiltrata ed ispessita : infiltrazione di varia estensione (in senso longitudinale da 1/2 cm. a 3, 4, 5 cm. circa), a forma talora di semiluna o di placche rilevate, nettamente delimitate, determinata da un tessuto di neoformazione, consistente al taglio, di colorito grigio-roseo, la quale in alcune parti comprende solo una porzione limitata della circonferenza dell'intestino; in altri circonda completamente questa, quasi a manicotto. Visto sulla superficie di taglio, tale tessuto di neoformazione solleva la mucosa intestinale, senza ulcerarla; infiltra specialmente la sottomucosa e lo strato più interno della muscolare. La tunica sierosa sembra risparmiata dall'infiltrazione. In corrispondenza delle parti infiltrate, l'intestino si presenta dilatato, come aneurismiforme.

A circa 7 cm. dal duodeno che, come si disse, si presentava dilatato in tutta la sua estensione, il digiuno si introflette per circa 5 cm. nell'intestino sottostante: invaginazione che resiste ad una leggera trazione, per il tentativo di riportare le anse intestinali nella loro situazione normale.

Anche l'intestino, nel quale si nota l'invaginazione e tanto la parte invaginata che l'invaginante, si presenta infiltrato, a nodi irregolari o diffusamente, quasi a manicotto, da un tessuto di neoformazione, macroscopicamente simile a quello che invadeva gli altri tratti del digiuno, e che nell'insieme determina un ingrossamento notevole della parte invaginata e specialmente del suo estremo terminale.

La parete dell'intestino, che costituisce la guaina esterna dell'invaginazione, non strozza, in corrispondenza del colletto di questa, l'intestino invaginato ed i vasi di esso, onde non si notano in questo modificazioni speciali, in rapporto a possibili disturbi di circolo: manca quindi l'intenso arrossamento, la tumefazione delle pieghe ed ogni accenno di necrosi della porzione intussuscepta.

La porzione inferiore del digiuno e tutto il resto dell'intestino sottostante sono normali.

Lo stroma infatti del tumore è rappresentato da un finissimo reticolo, formato da delicatissime fibrille, a decorso irregolarmente ondulato, le quali si mettono in rapporto con ampi vasi capillari, a pareti assai delicate, formate per lo più dal solo endotelio o da questo e da un sottilissimo rivestimento esterno, rappresentato da qualche fibrilla connettivale.

I noduli neoplastici sono sprovvisti di un rivestimento esterno connettivale.

I loro elementi occupano tutto lo spessore della sottomucosa, che sostituiscono completamente e si spingono da una parte verso la mucosa, di cui sollevano il rivestimento epiteliale, ancora riconoscibile insieme con alcune ghiandole, i cui elementi non sono proliferati; dall'altra, seguendo specialmente il tessuto connettivale

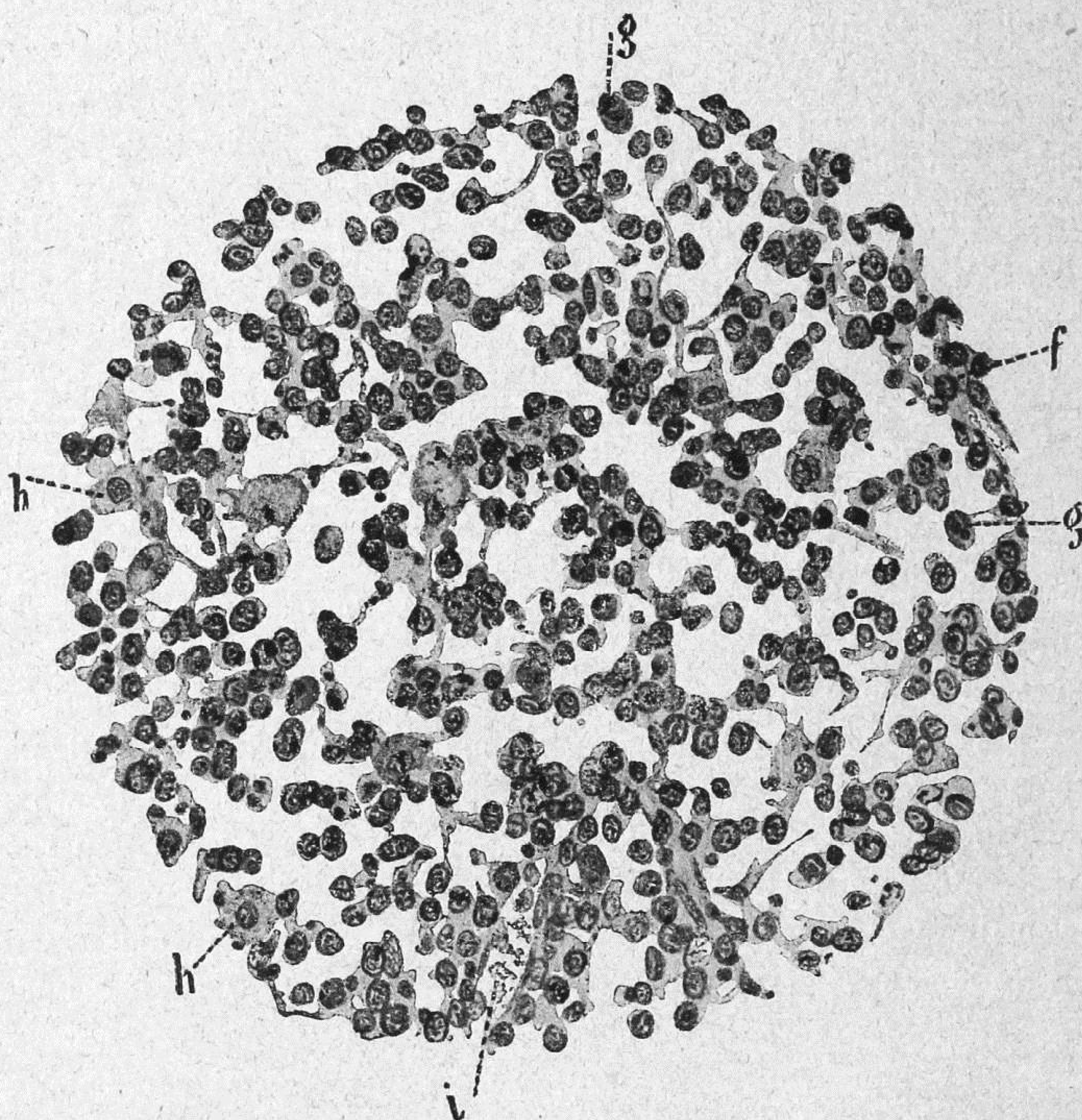


Fig. 2ª

Preparato microscopico di uno dei noduli neoplastici. Vi si notano le cellule essenziali, riferibili ai comuni linfociti (*f*), gli elementi eosinofili (*g*) e le cellule d'aspetto epitelioide (*h*). In *i* un capillare sanguigno.
Colorazione all'ematossilina di Ehrlich e l'eosina.
Ingrandimento: Obiett. 7ª Ocul. 6 compens. (Leitz).

interstiziale, penetrano nella tonaca muscolare, dove infiltrano e sostituiscono specialmente lo strato più interno delle fibre circolari. Lo strato delle fibre longitudinali in genere è ancora riconoscibile, e così anche la tunica sierosa, che è intatta.

Anche nelle glandule linfatiche, che macroscopicamente presentavano volume e consistenza superiori alla norma, si nota la presenza di un tessuto di neoforma-

zione, formato da elementi simili a quelli che infiltravano la parete del digiuno, nei tratti descritti.

***

Come si rileva, sia dalla breve descrizione anatomica, che dai cenni istopatologici, la parete del digiuno era anzitutto in tratti molteplici e variamente estesi, sede di un tumore di maligno carattere e di natura connettivale (giovane età del soggetto, dilatazione del lume intestinale nei tratti infiltrati, netta delimitazione dei noduli neoplastici, forma sessile di essi, mancanza di ulcerazione della mucosa, rapido sviluppo ed invasione quasi a tutto spessore della sottomucosa e degli strati più interni della muscolare); tumore che per i caratteri istologici degli elementi essenziali che lo compongono, riferibili a quelli delle comuni cellule linfoidi e per le particolarità, già ricordate, della fine sostanza intercellulare, può essere considerato come un blastoma, appartenente al gruppo tanto discusso (Orth, Ribbert, Borst, Kundrat, Paltauf, Thorel, Barbacci, ecc.) dei linfomi maligni (Billroth).

Questi neoplasmi sono veramente rari nell'intestino, tanto che in alcuni trattati (Birsch-Hirschfeld, Klebs, Rindfleisch, Ziegler, Orth, Eichhorst, Péan, Galliard, Guiart, Hutinel, Thiercelin) non si fa alcun accenno di essi; in altri (Wagner, Ziemsen, Eulemburg, Kaufmann, Schmauss, Strumpell, ecc.), sono appena ricordati.

E mentre per i connettivomi in genere e per i sarcomi dell'intestino in ispecie, la letteratura medica in un tempo relativamente breve si è arricchita di una lunga serie di lavori, tra i quali vanno ricordati specialmente quelli di Virchow, Rokitanski, Förster, Klebs, Leichtenstern, Meier, Gilette, Nasse, Güssenbauer, Meunier e Nepveu, Waldeyer, Kolaczeck, Stobbe, Salomon, Henoch, Waldenström, Akerberg, Minkiewicz, Wyeth, Paneth, Horn, Debrüner, Bessel-Hagen, Eward, Homolle, Hulbert, Molson, Zuralski, Nicolaysen, Gotskowski, Pick, Ball, Tédenat, Grenet-Tillaux, Esmarch, Tuffier, Schmidt-Petersen, Drenkhahn, Kraus, Lehmann, Madelung, Zuralski, Wagstoffe, Grenet, Orth, Baltzer, Breuer, Nothnagel, Heaton, Krüger, Pietroff, Czerniackowski, Smoler, Schmidt, Carwardine, Wiener, Siegel, Treves, Hamonic-Grenet, Blauel, Pabst, Muscatello, Verebély, Reinwaldt, Key, Körte, Liebmann, Fischer, Sternberg, Rossi, Libmann, Barling, Martini, Martin e Rives, Petit e Antoine, Martinelli, Glinn, Wendel, Hayward, Siebenhaar, ecc., casi di linfomi o di linfosarcomi primitivi dell'intestino sono ricordati in un numero più scarso di pubblicazioni. Fra queste basta citare quelle di Wernich, Löwenmeyer e Virchow, Laugier, Moxon, Bignami e Ferraresi, Taylor, Deichert, Orth, Beck, Haas, Strumpell, Glinski, Pusateri, Kaufmann, Reuterskiöld, Thorel, Franco, Saltykow, Fulci, ecc.

Oltre alle cellule piccole, rotondeggianti, paragonabili ai comuni linfociti e considerate già come le essenziali del tumore, si è notato in questo la presenza di elementi di volume maggiore, mono- e polinucleati e provvisti di una massa citoplasmatica, intensamente colorata dall'eosina. Per il loro volume e per l'insieme dei loro caratteri istologici io ritengo di poter escludere che questi elementi abbiano rapporti di genesi con le cellule precedenti. Credo piuttosto probabile che essi provengano da quegli elementi eosinofili, che si riscontrano anche in condizioni normali,

non solo nelle glandule e nei follicoli linfatici, ma anche nel midollo osseo, nella milza (Müller, Rieder, Stutz, ecc.), e sulla cui natura e funzione gli autori (Cornil e Ranvier, Testut, Szymonowicz, Stöhr, Barbacci, Ribbert, Kopsch, Kaufmann, ecc), non si esprimono. Forse si potrebbe pensare che essi stessero in quelle sedi in rapporto ad una speciale funzione (a secrezione interna ?) degli organi emo- e linfopoietici, sebbene in conferma di ciò, forse almeno per ora, manchino dati e ricerche sufficienti. Queste però sarebbe forse utile iniziare.

Però ritenendo probabile che queste cellule a citoplasma eosinofilo si siano formate in loco, forse dalle cellule eosinofile dei follicoli linfatici o della mucosa intestinale (Heidenhaim, Ellenberger, Preusser, Stutz, ecc.), non posso in maniera assoluta escludere che esse possano forse rappresentare un elemento di immigrazione, proveniente specialmente dalle cellule eosinofile del midollo delle ossa.

Io veramente inclinerei più per la prima che per la seconda ipotesi, la quale non ci spiegherebbe direttamente la ragione di quella immigrazione cellulare; sebbene, volendola trovare, basterebbe ipoteticamente pensare alla possibile esistenza, nel tessuto dell'intestino, invaso dalla neoformazione, di una qualche sostanza ad azione chemiotattica positiva sulle cellule eosinofile del midollo osseo. Solo però la dimostrazione di una tale sostanza potrebbe dare serio valore e consistenza a quell'ipotesi.

Anche la struttura morfologica particolare del terzo tipo di elementi, riscontrato nella massa neoplastica: cellule abbastanza grandi, con nucleo rotondeggiante od irregolare e citoplasma a forma di largo alone, rotondeggiante o poliedrico, debolmente colorato, esclude presto l'idea di possibili rapporti genetici di questi elementi con gli altri precedentemente descritti. È probabile che esse derivino da quelle cellule di aspetto epitelioide che si riscontrano nei seni delle glandule e nei follicoli linfatici normali (La « Begleiterscheinung » sostenuta da Ribbert per il suo linfocitoma).

Dato lo sviluppo avanzato del tumore lo stabilire il suo punto di origine non è certo cosa facile e sicura. Ma la sede prevalente del neoplasma e l'aspetto microscopico dei vari elementi che lo compongono potrebbero sussidiare l'idea che esso si fosse originato dai follicoli linfatici del digiuno, rappresentando quindi un linfoma maligno multiplo primitivo di questa parte dell'intestino, tumore il quale secondariamente ha determinato l'infiltrazione neoplastica di alcune delle glandule linfatiche del mesenterio.

(Continua).

FINE DEL VOL. XVII — *Sezione medica.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, *resp.*

(44)

